

Temas de Biofísica

Mario Parisi

 **McGraw-Hill
Interamericana**

SANTIAGO • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA • LISBOA • MADRID • MÉXICO
NUEVA YORK • PANAMÁ • SAN JUAN • SANTA FE DE BOGOTÁ • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • PARÍS
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TOKIO • TORONTO

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja de información que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para información sobre los valores normales.

Temas de Biofísica

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



DERECHOS RESERVADOS © 2001, 2004, respecto a la cuarta edición por, McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
Una División de The McGraw-Hill Companies, Inc., U.S.A.
Cedro No. 512, Col. Atlampa,
Delegación Cuauhtémoc,
C.P. 06450, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN: 970-10-4297-2

Reimpreso con permiso de:

DERECHOS RESERVADOS © 2001
McGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE CHILE LTDA.
Seminario, 541 - Providencia
Teléfono 635 1714
Santiago (Chile)

Reg. Prop. Intelectual: 118495
I.S.B.N.: 956-278-144-3

1234567890 09876542103
Impreso en México Printed in Mexico

Esta obra se terminó de
imprimir en junio del 2003 en
EDAMSA Impresiones S.A. de C.V.
Av. Hidalgo No. 111 Col. Frasco,
San Nicolás Tolentino C.P. 09850
Tlalapa, México D.F.

Autor

MARIO PARISI es profesor titular de Fisiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Además desempeña el cargo de director general del Fondo de Ciencia y Técnica (FONCYT) de la República Argentina.

Colaboradores

GABRIELA AMODEO. Se doctoró en la Universidad de Bahía Blanca. En el presente se desempeña como jefa de Trabajos prácticos (DE) en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

CLAUDIA CAPURRO. Se doctoró en la Universidad de Buenos Aires. En el presente se desempeña como investigadora del CONICET y es jefa de Trabajos prácticos (DE) en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

PAULA FORD. Se doctoró en la Universidad de Buenos Aires. En el presente se desempeña como jefa de Trabajos prácticos (DE) en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

SUSANA LAPRESA. Es médica de la Universidad de Buenos Aires. En el presente se desempeña como jefa de Trabajos prácticos en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

ROXANA LUNARDÓN. Es médica de la Universidad de Buenos Aires. En el presente se desempeña como jefa de Trabajos prácticos en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

CONRADO RICCI. Se graduó como licenciado en Ciencias biológicas en la Universidad de Buenos Aires. En el presente se desempeña como profesor adjunto, orientación Biofísica, en el Departamento de Fisiología y Biofísica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Prólogo a la cuarta edición

Dado el tiempo transcurrido desde la tercera edición de esta obra, se ha hecho necesario revisarla en profundidad. El objetivo central es el mismo: disponer de una herramienta para los cursos de Introducción a la Biofísica o Física Biológica dictados en Escuelas de Medicina, Biología, Veterinaria, Farmacia y Bioquímica, Agronomía, etc. Partiendo de los contenidos de Física del nivel secundario se avanza hacia los desarrollos más recientes en áreas como las Biomembranas, Fenómenos Bioeléctricos, Transductores Sensoriales, Biofísica Cardiocirculatoria y Respiratoria, Nucleónica Biológica y Diagnóstico por Imágenes. También se incluye un capítulo de Introducción a la Bioestadística, materia que con frecuencia se dicta en forma simultánea con los cursos introductorios de Biofísica.

El equipo que ha participado en la redacción de esta obra ha tenido la responsabilidad, durante muchos años, de la enseñanza en el área de Biofísica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Mario Parisi, diciembre de 2000

Contenido

Capítulo 1

Introducción a la estadística médica

En colaboración con Gabriela Amodeo, Claudia Capurro, Paula Ford y Roxana Toriano

Introducción: conceptos y definiciones	1
Frecuencia y distribución de frecuencia	1
El concepto de probabilidad	2
La normalidad y la variabilidad biológica	3
Población y muestras	3
La distribución normal	3
La media y la desviación estándar	4
El parámetro z. Desviación relativa	6
La expresión en términos de probabilidad	6
Probabilidad de obtener un valor dado. Inferencia estadística	7
Importancia de los valores medios	8
El error estándar de la media. Media de la muestra y media de la población. Distribución de valores medios	8
Significado del EEM	9
Comparación entre valores medios	9
El error estándar de la diferencia	10
Diferencias significativas y no significativas	12
Uso del parámetro z en distintas pruebas estadísticas	12
Análisis de valores individuales	12
Comparación de valores medios	13
Estudios con muestras pequeñas. El test de Student	13
El parámetro t	13
Las pruebas "antes-después"	15
La doble prueba ciega	16
Experiencias con datos pareados	16
El error en las determinaciones médicas	17
Error de apreciación	17
Error accidental	17

El error sistemático	18
Variabilidad estadística en una población y tratamiento estadístico del error experimental	19
Correlación y regresión	19
Diagrama de correlación	19
El coeficiente de correlación	20
La significación del coeficiente de correlación	20
Regresión lineal. Regresión curvilínea. Ajuste de curvas	21
Un caso particular: la función exponencial	22
La escala logarítmica	22

Capítulo 2

El hombre como sistema integrado. La organización compartimental

En colaboración con Roxana Toriano, Paula Ford, Gabriela Amodeo y Claudia Capurro

Estructura general del hombre como sistema integrado	25
El organismo como sistema termodinámico	25
El hombre: un sistema abierto en estado estacionario	26
¿Puede el hombre aprovechar toda la energía que consume?	27
Los procesos irreversibles y la energía libre	28
Bioenergética	29
Las limitaciones de la termodinámica y el porqué de las enzimas	31
Los grandes compartimientos del organismo	31
Las divisiones del compartimiento corporal	32
Las distintas formas de expresar la concentración	32
Peso/volumen	33
Molaridad	34
Molalidad	34
Normalidad	34
Osmolaridad	35
¿Cómo se relacionan molaridad y normalidad? El principio de electroneutralidad	36
Composición de los distintos compartimientos líquidos del organismo	37
El compartimiento vascular	37
El compartimiento intersticial	38
El compartimiento intracelular	38
Concentración iónica de los compartimientos líquidos del organismo	38
Balance de agua y solutos en el hombre. La homeostasis	40
El agua, solvente por excelencia de los organismos vivos	41
La estructura del agua y su influencia sobre las propiedades de ésta	41
Importancia fisiológica del alto calor de evaporación del agua	42
Concentración del ion hidrógeno (pH)	43
Ácidos y bases	43
Los mecanismos de regulación del pH. Las soluciones reguladoras	45
Estudio de los compartimientos corporales	46
Volumen y masa de un compartimiento	47
Indicadores utilizados para estimar los volúmenes de los distintos compartimientos	47

Variación del volumen de agua corporal total en condiciones no patológicas	48
Cinética de compartimientos. Vaciamiento de un compartimiento	49

Capítulo 3

Los grandes mecanismos disipativos y sus fuerzas impulsoras

En colaboración con Claudia Capurro, Gabriela Amodeo, Paula Ford y Roxana Toriano

Gradientes químicos: difusión	53
Flujos unidireccionales y flujos netos	54
Ley de Fick	55
La difusión y el potencial químico	56
Gradientes eléctricos	57
Gradientes electroquímicos	58
Gradientes osmóticos: ósmosis	58
La presión osmótica y las leyes de los gases	59
La presión osmótica y las propiedades coligativas	60
La osmolaridad	61
Membranas permeables, impermeables y semipermeables: el coeficiente de reflexión (σ)	62
Soluciones isotónicas e isoosmóticas	63
Determinación de la osmolaridad de una solución	64
Difusión y ósmosis	64
Propiedades fisicoquímicas de los sistemas macromoleculares.	
La presión oncótica	64
Los gradientes de presión hidrostática: filtración	65
Filtración y diálisis	66

Capítulo 4

Las barreras biológicas

En colaboración con Paula Ford, Claudia Capurro, Gabriela Amodeo y Roxana Toriano

La membrana celular	67
Mecanismos de pasaje de sustancias a través de la membrana celular	69
Transporte pasivo	69
Difusión simple	69
Difusión facilitada	70
Transporte activo	74
Barreras epiteliales. Estructura e importancia	79
Características generales	79
Epitelios "cerrados" y "abiertos"	79
Mecanismos de transporte en barreras epiteliales	80
Movimientos de agua en las barreras epiteliales	81
Fuerzas impulsoras del movimiento de agua a través de barreras epiteliales	81
Epitelios secretores y epitelios absorbivos	83

Capítulo 5

Bases físicas de los fenómenos bioeléctricos

En colaboración con Gabriela Amodeo, Roxana Toriano, Claudia Capurro y Paula Ford

Introducción	85
Los conceptos de carga y diferencia de potencial	85
Carga	85
Potencial eléctrico	86
Diferencia de energía asociada a un gradiente eléctrico	87
El potencial de membrana	87
El potencial de difusión	88
Gradiente electroquímico, equilibrio electroquímico y ecuación de Nernst	90
Equilibrio Donnan	92
El potencial de membrana en estado estacionario.	93
Ecuación de Goldman-Hodgkin y Katz	94
El potencial de membrana en células excitables	94
La membrana y su circuito eléctrico equivalente	94
Corriente eléctrica	95
Resistencia. Conductancia	96
Resistencias y conductancias en serie y en paralelo	98
Capacitores	98
Esquema eléctrico de la membrana celular	99
Propiedades eléctricas pasivas. Circuito RC	101
El potencial de acción. Células excitables y no excitables	102
Técnicas electrofisiológicas	102
Clampeo de voltaje	103
Patch clamp	103

Capítulo 6

Biofísica de los sentidos

En colaboración con Conrado Ricci

Visión	107
Los transductores biológicos	107
Las etapas del fenómeno visual	107
Ondas. Diferencias entre ondas mecánicas y electromagnéticas	107
Naturaleza cuántica de las radiaciones electromagnéticas	108
Luz. Espectro visible	109
Campo electromagnético	109
Luz monocromática. Luz blanca. Luz polarizada	110
Luz coherente	110
Láser	110
Sus aplicaciones médicas	110
Fotometría y espectrometría	111
Espectros de emisión y absorción	112
Fotometría de flama	112
Unidades fotométricas. Unidad de intensidad luminosa	113

Ley de Lambert y Beer	114
Fotocolorímetro	114
Óptica	116
Óptica geométrica. Reflexión. Refracción	116
Lentes	116
Imágenes	117
Formación de imágenes en lentes delgadas positivas y esféricas	117
Fórmula de los focos conjugados	118
Microscopio compuesto	118
Óptica cuántica. Microscopio electrónico	119
Aplicaciones biomédicas. El ojo. Cadena óptica del ojo	120
Ojo reducido	120
Ajuste focal. Acomodación	121
Presbicia. Defectos de la visión y su corrección	122
Miopía. Hipermetropía. Correcciones	122
Exploración funcional del ojo	122
Medida de la agudeza visual	122
Campo visual. Campimetría	123
Diagnóstico del astigmatismo	123
Corrección del astigmatismo	124
La transducción de la señal luminosa	124
Visión de los colores	125
Audición	126
Propagación de ondas mecánicas en un medio elástico. Acústica	126
Sonido	126
Características del sonido. Armónicas	127
Resonancia	128
Unidades y escalas acústicas. Presión acústica	128
Niveles de sensación	128
Audiometría. Espectro audible	129
Mecánica de la audición. Cadena auditiva del oído. Estructura y función de las diferentes partes	129
De la onda mecánica a la percepción del sonido: génesis del potencial de acción en el nervio auditivo	129
El potencial endococlear	131
El análisis de frecuencia	131
El análisis de intensidad	131
Conducción aérea y ósea	131
Ultrasonidos. Efectos biológicos y aplicaciones médicas	132

Capítulo 7

Nucleónica biológica. Medicina nuclear. Diagnóstico por imágenes

En colaboración con Roxana Lunardón

Las radiaciones ionizantes en Medicina	133
Estructura atómica	134
Isótopos	134
Núclidos	134

Energía de las órbitas electrónicas	134
Unidades de masa y energía	135
Equivalencia entre masa y energía	135
Concepto de radiactividad	135
Tabla de núclidos	136
Concepto de actividad - Tiempo medio radiactivo	136
Ley de desintegración radiactiva	137
Unidades de actividad o desintegración. Curie. Becquerel	138
Radiaciones	138
Las partículas alfa (α)	138
Partículas beta (β)	138
Rayos gamma (γ)	139
Conversión interna	139
Interacción de la radiación con la materia	140
Interacción α -materia	140
Interacción β -materia	140
Interacción γ -materia	141
Efecto fotoeléctrico	141
Efecto Compton	141
Producción de pares de partículas o efecto de materialización	141
Radiodosimetría. Efectos biológicos de las radiaciones	142
Radiodosimetría	142
Concepto de dosis	142
Dosis de exposición o dosis de irradiación	142
Dosis de absorción	142
Dosis equivalente	142
Eficacia biológica relativa (EBR) o factor de calidad (Q)	142
Dosimetría de fuentes externas	143
Relación dosis-distancia	143
Dosimetría de fuentes internas	143
Tiempo medio biológico	144
Tiempo medio efectivo	144
Dosis máximas permisibles	144
Mecanismos de acción biológica de las radiaciones	146
La radiosensibilidad. Efecto de la irradiación a nivel celular	147
Enfermedad por radiación	148
Órgano crítico. Órgano sensible	148
Detectores de radiactividad. Aplicaciones de los radioisótopos a la Medicina	148
Detectores basados en la ionización de placas fotográficas	149
Detectores basados en la ionización de un gas	149
Contador de Geiger-Müller	149
Detectores basados en el fenómeno de centelleo	149
Contador de centelleo sólido	149
Contador de centelleo líquido	150
Aplicaciones de los radioisótopos a la Medicina. Aplicaciones diagnósticas. Radioinmunoensayo	150
Estudios metabólicos	152
Curva de captación de I^{131}	152
Determinación de la supervivencia eritrocitaria con Cr^{51}	152

Determinación del volumen sanguíneo (volemia) y de la masa globular	153
Dosis terapéuticas de I^{131}	153
Aceleradores de partículas	153
Uso de las radiaciones con fines terapéuticos	154
Terapia con rayos α	155
Terapia con partículas aceleradas	155
Diagnóstico por imágenes	155
Radiología	155
Rayos X: características	155
Producción de rayos X. Descripción del tubo productor	155
Rayos X generales y característicos	156
Formación de la imagen radiológica	157
Radioscopia	158
Estudios radiológicos con contraste. Arteriografía y venografía convencionales	158
Angiografía por sustracción digital	158
Tomografía lineal	159
Principio de la tomografía	159
Tomografía computarizada	159
Tomografía computarizada por contraste	161
Tomografía computarizada dinámica	161
Gammaografía	161
Aplicación de los radioisótopos al diagnóstico por imágenes	162
Tomografía de emisión de positrones	164
Procedimiento y principio del método	164
Ultrasonografía	165
Nociones básicas sobre ultrasonidos. Etapas de la ecografía	165
Utilización de la ultrasonografía en Medicina	167
Ecografía Doppler	167
Utilización del efecto Doppler en el diagnóstico por ultrasonido	168
Doppler pulsado	168
Resonancia magnética	169
Conceptos básicos de la resonancia magnética	169
Formación de imágenes	169
Utilización de la RM en Medicina	170
Otros métodos de diagnóstico por imágenes	170

Capítulo 8

Biofísica cardíaca y respiratoria, de la atmósfera y del mar

En colaboración con Susana Lapresa

Estática de fluidos	173
Bases generales de mecánica de fluidos aplicables a la función cardiovascular y respiratoria	173
Elementos de estática de fluidos aplicables a la circulación y a la respiración	173
Presión atmosférica. Presión gravitacional	174
Relaciones entre presión atmosférica y altura	174
Presión hidrostática	174

Densidad y peso específico	174
Teorema general de la hidrostática	175
Principio de Pascal	175
Ecuación general del estado gaseoso	176
Leyes de Boyle-Mariotte y Charles Gay-Lussac	176
Presiones parciales. Ley de Dalton	176
Biofísica elemental de la interfase líquido-gas. Propiedades de los gases en solución. Ley de Henry.	177
Difusión. Ley de Graham. Ley de Fick	177
Leyes hidrostáticas. Su importancia en la circulación y la respiración	178
Presión arterial	180
Presión venosa	180
Cambios posturales. Importancia en las presiones arteriales y venosas	181
Gradientes de presión gaseosa transpulmonar	181
Difusión alveolocapilar	181
Dinámica de fluidos	
Elementos de la dinámica de fluidos aplicables a la función cardiovascular y respiratoria	181
Principio de Bernoulli. Efecto Venturi	182
Aplicación del teorema de Bernoulli al árbol vascular. Ley de Poiseuille	183
Ley (ecuación) de continuidad. Velocidad y caudal sanguíneo	184
Viscosidad. Corriente o flujo laminar	184
Corriente o flujo turbulento	185
Propiedades hemodinámicas de los líquidos circulantes	186
Efectos Pitot y Venturi. Su aplicación a la circulación	186
Fuerzas responsables del retorno venoso	189
Implicaciones hemodinámicas de las leyes hidrodinámicas	189
Líquidos newtonianos y no newtonianos	190
Marginación de los corpúsculos sanguíneos	190
Ruidos circulatorios	190
Mecánica pulmonar. Flujo aéreo	190
Mecánica pulmonar. Tensión superficial alveolar. Surfactante	191
Tensión y resistencia	192
Propiedades físicas de la pared vascular. Ley de Hooke. Distensibilidad o "compliance". Rectificación del flujo	192
Tensión. Ecuación de Laplace	194
Leyes generales comunes a la circulación y la respiración	195
Relación caudal-presión en la mecánica respiratoria	196
Resistencia a la circulación de fluidos. Impedancia aórtica	196
Interacción circulatoria cardiopulmonar	196
Electrocardiografía	197
Bases físicas y fisiológicas	197
Potenciales de superficie	199
Registro del electrocardiograma. Convenciones	199
Ondas de despolarización y repolarización	199
Vectores de la activación auricular	200
Vectores de la activación ventricular	201
Derivaciones	201

Derivaciones precordiales	201
Derivaciones de los miembros	201
Eje eléctrico	202
Vectocardiografía	202
Vectocardiografía espacial. Electrocardiografía endocavitaria	202
Instrumentos. Estandarización. Unidades	203
Etapas de observación y registro	203
Osciloscopio de rayos catódicos	203
Registro electrocardiográfico sobre papel	204
Electrocardiograma normal	205
Interacción cardiopulmonar en el hombre	205
Reguladores y controladores. Servomecanismos elementales.	205
Entrada-salida y lazos de retroalimentación	206
Control barosensitivo de la circulación y de la respiración	206
Sistema nervioso autónomo en el control del automatismo de la circulación y la respiración	207
Efectos hemodinámicos y respiratorios del calor, frío, luz, presión atmosférica, altura, buceo, aceleración, postura y equilibrio	208
Calor - frío	208
Aceleración	210
Luz	211
Presión atmosférica, altura	211
Buceo	214
Postura	215
Apéndice	217
Bibliografía	221
Índice alfabético	223

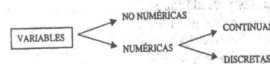
Introducción a la estadística médica

1

INTRODUCCIÓN: CONCEPTOS Y DEFINICIONES

Cuando un paciente concurre a una entrevista médica, el facultativo cumple con una serie de etapas claramente establecidas: comienza por un interrogatorio, sigue por un examen físico y finalmente, tenga o no tenga lo que se denomina un diagnóstico presuntivo, solicita exámenes complementarios (análisis de orina, sangre, etc.). Como resultado de esta actividad el médico habrá obtenido una serie de **datos**.

La información que el médico deberá manejar, proveniente del estudio del paciente, es de una gran variedad y complejidad. La misma incluye **datos o variables no numéricas**, como el sexo, el color de la piel o el de los ojos, la distribución de la pilosidad cutánea o la estructura general del cuerpo. Muchas otras variables son, por el contrario, **numéricas** (es decir asociables a un número). Estas variables numéricas pueden ser a su vez clasificadas en dos tipos: **discretas y continuas**. Una variable numérica discreta sólo presenta valores enteros: el número de cromosomas, el número de hijos, el número de deposiciones en el día, etc.



Las variables numéricas continuas son quizás las más frecuentes: la altura de un paciente, el peso corporal, la presión arterial, el nivel de colesterol en sangre, etc.

Existe una cantidad de datos, en principio no numéricos, que el médico debe manejar cotidianamente: el apetito, el deseo sexual, la fatiga, la excitabilidad, etc. Para objetivar el valor de estas variables se ha intentado cuantificarlas utilizando escalas arbitrarias de diversa naturaleza.

Frecuencia y distribución de frecuencia

Analicemos ahora algunos ejemplos de las variables definidas anteriormente. Supongamos que observamos el color de los ojos (variable no numérica) de un grupo de 120 personas y los clasificamos en tres grupos:

- a) ojos celestes, azules o verdes.
- b) ojos pardos o negros.
- c) ojos de otros colores.

Los valores obtenidos para cada grupo fueron de: 30 para el grupo (a), 75 para el grupo (b) y 15 para el grupo (c).

Los números correspondientes indican la cantidad de veces que se ha repetido, en nuestra muestra, una determinada observación, son la frecuencia absoluta de cada dato. También podemos expresar los resultados respecto del total

◆ Cuadro 1-1. Valores de la muestra

Característica	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia porcentual
Ojos azules, celestes o verdes	30	0,250	25,0%
Ojos pardos o negros	75	0,625	62,5%
Otros colores	15	0,125	12,5%
Total	120	1,000	100,0%

de casos analizados, a lo que se denomina **frecuencia relativa**. Por último, y si multiplicamos el valor de la frecuencia relativa por 100 obtenemos la **frecuencia relativa porcentual**. Todo esto se resume en el cuadro 1-1.

El cuadro muestra una distribución de frecuencias para el caso analizado, que puede ser representada en un diagrama sectorial como el de la figura 1-1.

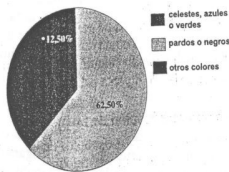


Fig. 1-1. Diagrama sectorial de distribución de frecuencias.

El concepto de probabilidad

A la pregunta ¿Cuál es la probabilidad de tener un hijo varón (o mujer) en un nacimiento dado? puede responderse 0,5 o 50%. Esta respuesta surge de la existencia de dos resultados posibles y de suponer, "a priori" que la probabilidad para ambos hechos es la misma, 50% para el nacimiento de un varón y 50% para el nacimiento de una mujer. Estamos definiendo a la probabilidad (p) como la relación entre el número de casos "favorables" y el número de casos posibles.

$$\text{PROBABILIDAD} = \frac{\text{Nro. DE CASOS FAVORABLES}}{\text{Nro. DE CASOS POSIBLES}}$$

En nuestro caso lo "favorable" (varón o mujer) es 1 y lo posible 2. Luego será

$$p = \frac{1}{2} = 0,5$$

Lo que acabamos de hacer implica utilizar la probabilidad teórica o, como se dijo, a priori. Sin embargo, estudios sobre gran número de nacimientos han mostrado que nacen ligeramente más varones que mujeres. Supongamos que en un estudio sobre 1000 partos se observaron 514 varones y 486 mujeres. Podemos ahora definir la **probabilidad experimental** o "a posteriori" que en el caso planteado será de:

$$p = \frac{514}{1.000} = 0,514$$

Evidentemente este valor experimental, no sujeto a apreciaciones "apriorísticas", es el que debemos emplear en ciencia en general y en Medicina en particular.

Si regresamos ahora a nuestro ejemplo de la distribución del color de los ojos podemos decir que las **probabilidades** de encontrar a) ojos celestes, azules o verdes; b) Pardos o negros o c) Otros colores fueron del 25%, 62,5% y 12,5% respectivamente.

La normalidad y la variabilidad biológica

Dentro de los datos que un análisis de sangre puede aportar al médico figura la concentración de la glucosa en sangre (glucemia, variable numérica continua). Ante la pregunta ¿Cuál es el valor de glucemia normal? Los alumnos que ya hayan cursado la rotación de Endocrinología responderán probablemente: entre 70 y 110 mg cada 100 ml de plasma, en ayunas. La respuesta es correcta, pero deja planteados varios interrogantes:

En principio es claro que **no existe un único valor normal sino un intervalo de valores** que pueden ser considerados normales. Sin embargo, ¿qué ocurre con una persona cuya glucemia es de 112 mg/100 ml? ¿Está enferma? ¿Y si el valor es de 69 mg/100 ml? ¿Dónde se encuentra la frontera entre lo "normal" y lo "patológico"?

Antes de intentar responder a las preguntas planteadas analicemos un concepto central: el de **variabilidad biológica**. La experiencia muestra que si determinamos la glucemia en un grupo de, por ejemplo, 100 personas clínicamente sanas, observamos toda una serie de valores diferentes, aunque los mismos se agrupen alrededor de ciertos datos que se repiten con más frecuencia. Es decir que si medimos la misma variable (glucemia en nuestro caso) a dos individuos sanos de características semejantes que forman parte del grupo que estamos analizando, es esperable encontrar **valores no idénticos**, sencillamente porque esos dos individuos no son idénticos. A este concepto de variabilidad se asocia, inmediatamente, el de **normalidad**. Si un dato biológico puede variar de persona en persona, ¿Cómo podemos definir los valores normales? Intuitivamente podemos decir "normal es lo más frecuente". Trataremos de ver más adelante si este concepto puede considerarse correcto.

Población y muestras

Supongamos que queremos conocer la distribución de los valores de glucemia en los habitantes clínicamente sanos de la ciudad de Buenos Aires. Cada habitante sano de la ciudad de Buenos Aires aportará entonces un dato de nuestra variable en estudio (la glucemia). Este conjunto de datos constituye la **población o universo estadístico** centro de nuestro interés. Pero surge de inmediato un problema: el gran número de personas invo-

lucradas. Es prácticamente imposible determinar la glucemia de todos los integrantes de la población. Es por ello que recurrimos a la toma de una muestra, es decir, hacemos las determinaciones en una parte de la población, que consideremos representativa de la misma. ¿Qué significa esta representatividad? Ante todo que la muestra ha sido tomada de manera tal que **todos los componentes de la población han tenido la misma probabilidad de ser elegidos**, es decir que la muestra ha sido tomada al azar. Una manera sería asignar un número a cada habitante y realizar un sorteo con bolilleros. Un método no aceptable es, por ejemplo, tomar a todos los integrantes de la muestra en un mismo barrio, o sortearlos con la guía de teléfonos, ya que de esta forma estaríamos eximiendo de ser elegidos a todos los que viven en otros barrios o no tienen teléfono.

Otra condición importante para la representatividad de una muestra es su tamaño. **Cuanto mayor es el tamaño de una muestra, más representativa de la población es dicha muestra.**

La distribución normal

Se ha determinado la glucemia en 384 personas clínicamente sanas, tomadas al azar de la población de Buenos Aires, obteniéndose una serie de valores individuales que hemos agrupado en el cuadro 1-2.

Lo anterior se puede representar en un gráfico llamado histograma (figura 1-2).

◆ Cuadro 1-2. Intervalos de valores de glucemia

Valores de glucemia (mg/100 ml)	Frecuencia absoluta
65-69	4
70-74	16
75-79	39
80-84	56
85-89	74
90-94	77
95-99	59
100-104	37
105-109	17
110-114	5

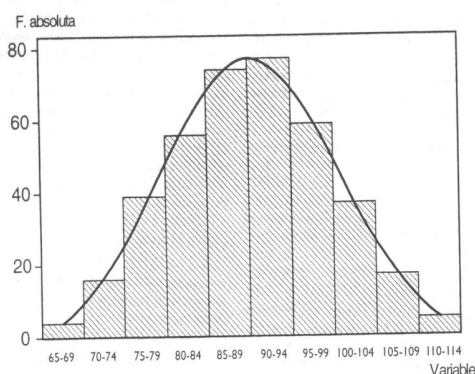


Fig. 1-2. Histograma de áreas.

Al analizar la distribución de frecuencias (f) presentada, correspondiente a los valores (X_i) de la glucemia en ayunas para personas aparentemente sanas se puede observar que:

1) Los valores se distribuyen en forma simétrica alrededor de un valor central que se da con máxima frecuencia.

2) Este valor central coincide con el promedio o media ($\bar{X}$) de los valores observados.

3) Las pequeñas diferencias con respecto al valor central son más frecuentes que las grandes diferencias.

Si en el ejemplo dado aumentáramos el número de casos y disminuyéramos el tamaño de los intervalos en que hemos agrupado a los valores obtenidos (**intervalo de frecuencia**), la representación gráfica tendería a ser la que hemos superpuesto al histograma. Este tipo de distribución es descripta por una ecuación matemática conocida como "función de Gauss". Es por ello que se la conoce también como **curva de Gauss**. La distribución de frecuencias descripta por la curva de Gauss es la observada para una gran cantidad de parámetros biológicos que presentan la variabilidad de la que hablamos al comienzo. Dicha curva es también conocida como **distribución normal**.

Decimos entonces que los valores de glucemia, del yodo plasmático, de los niveles de las diversas hormonas, de la concentración de iones en sangre, etc. se **distribuyen normalmente alrededor de un valor medio**.

La media y la desviación estándar

La distribución normal está caracterizada por dos parámetros fundamentales: la media o promedio ($\bar{X}$) (fig. 1-3) y la desviación estándar (DE). El primer parámetro es más sencillo de entender y se calcula como la sumatoria (Σ) de los valores individuales (X_i) dividido el número total de casos (n) que conforman la muestra

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

El segundo parámetro (DE) nos dice cómo se distribuyen los valores individuales alrededor del valor medio. El desvío estándar es función de las distancias entre cada valor individual (X_i) y el valor medio ($\bar{X}$) y del número total de datos en la muestra. Se calcula mediante la fórmula que presentamos a continuación.

$$DE = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n}}$$

donde el signo Σ indica la sumatoria de todas las diferencias $(X_i - \bar{X})^2$ ($X_i - \bar{X}$) indica las distancias de cada valor individual al valor medio

n es el número total de datos en la muestra.

La figura 1-4 nos muestra tres distribuciones normales (o curvas de Gauss) que poseen el mismo valor medio pero que difieren en la distribución de los valores individuales alrededor de ese valor medio, es decir tienen distinta DE .

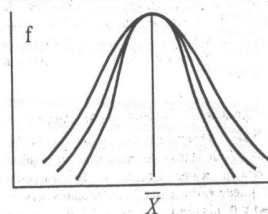


Fig. 1-4. Tres distribuciones normales.

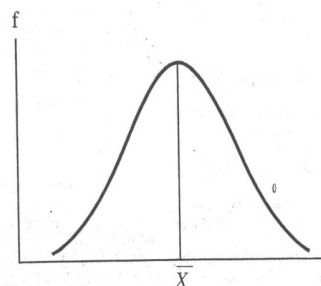


Fig. 1-3. Curva de distribución normal.

Como señaláramos más arriba, la distribución normal corresponde a una función matemática: la **función de Gauss**. En esta función el desvío estándar (DE) es un valor tal que sumado y restado una, dos o tres veces al valor medio, permite definir tres intervalos en los que está contenido el 68, el 95 y el 99% respectivamente de los valores individuales que forman parte de la muestra. Lo que acabamos de decir puede resumirse en:

$(\bar{X} \pm DE) = 68\%$ de los valores individuales
 $(\bar{X} \pm 2DE) = 95\%$ de los valores individuales
 $(\bar{X} \pm 3DE) = 99\%$ de los valores individuales

Además estos intervalos se asocian con un área determinada bajo la curva de Gauss (fig. 1-5):

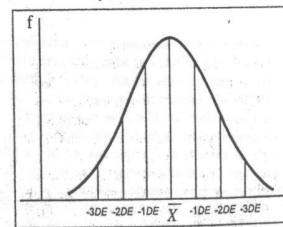


Fig. 1-5. Área bajo la curva de Gauss.

Volvamos al ejemplo de la glucemia. A partir de los datos individuales (y no de los intervalos) se han calculado los parámetros $\bar{X}$ y DE , y los valores obtenidos fueron de:

$$\bar{X} : 89,6 \text{ mg/100 ml}; DE: 10,2 \text{ mg/100 ml}$$

A partir de estos datos se pueden construir los intervalos que definimos más arriba.

$(\bar{X} \pm DE) = (89,6 \pm 10,2) \text{ mg/100 ml} = (79,4 ; 99,8) \text{ mg/100 ml}$ contiene el 68% de los valores individuales

$(\bar{X} \pm 2DE) = (89,6 \pm 20,4) \text{ mg/100 ml} = (69,2 ; 110) \text{ mg/100 ml}$ contiene el 95% de los valores individuales

$(\bar{X} \pm 3DE) = (89,6 \pm 30,6) \text{ mg/100 ml} = (59 ; 120,2) \text{ mg/100 ml}$ contiene el 99% de los valores individuales correspondientes a la muestra de 384 personas clínicamente sanas.

Veremos más adelante qué tipo de conclusiones nos permiten sacar estos intervalos.

El parámetro Z. Desviación relativa

El parámetro Z, también llamado desviación relativa, da idea de la distancia que existe entre un dato individual de la muestra considerada y la media de dicha muestra. Z se mide en unidades de desvío estándar.

La desviación relativa de un determinado valor se calcula como la diferencia entre el valor dado (X_i) y el valor medio ($\bar{X}$) dividido por la desviación estándar.

$$Z = \frac{(X_i - \bar{X})}{DE}$$

Debemos aquí hacer una aclaración importante. Para el valor $X_i = \bar{X}$, Z se hace igual a cero. Por lo tanto, tener un valor negativo para Z no tiene un significado aritmético sino geométrico, indica que los valores de $X_i < \bar{X}$ se encuentran a la izquierda del $\bar{X}$ en la distribución normal. Otra forma de calcular el Z y que este no de un valor negativo, es invertir el orden de los términos dentro del paréntesis cuando X_i es menor que $\bar{X}$. Esta inversión tiene exactamente el mismo significado geométrico que el signo negativo del Z.

Retomemos nuestro ejemplo para entender mejor la idea y recordemos los valores de $(\bar{X} \pm DE) = (89,6 \pm 10,2) \text{ mg/100 ml}$

Si consideramos los valores 99,8 mg/100 ml y 69,2 mg/100 ml, que son datos individuales de la muestra considerada, y calculamos Z, resulta:

$$Z = (99,8 - 89,6) / 10,2 = 1$$

$$Z = (69,2 - 89,6) / 10,2 = -2 \text{ o bien,}$$

$$Z = (89,6 - 69,2) / 10,2 = 2$$

Esto significa que el primer valor (99,8) está a una distancia de un desvío estándar hacia la derecha respecto de la media y que el segundo valor (69,2) está a una distancia de dos desvíos estándar hacia la izquierda respecto de la media.

¿En qué avanzamos con esto en el conocimiento de nuestra muestra? A través del parámetro Z podemos conocer cómo se distribuyen los valores individuales en la muestra estudiada. La tabla de distribución de valores de Z (ver Apéndice) nos permite conocer, para cada valor de desviación relativa, el porcentaje de casos comprendidos entre el dato individual considerado y el valor medio de la muestra.

Volvamos a nuestro ejemplo. Calculemos ahora el Z para un valor de glucemia de 105,2 mg/100 ml. El Z correspondiente será

$$Z = (105,2 - 89,6) / 10,2 = 1,5$$

Usando la tabla de distribución de Z podemos ver que al Z = 1,5 le corresponde un valor de probabilidad de 0,4332. Esto significa que entre la media de la muestra (89,6 mg/100 ml) y el valor considerado (105,2 mg/100 ml) se encontrarán el 43,32% de los 384 casos totales que comprenden la muestra.

La expresión en términos de probabilidad

Al definir probabilidad, en el párrafo 1.2, lo hicimos usando la relación entre "casos favorables" y "determinaciones efectuadas". La probabilidad puede variar entre 1 (100% casos favorables) y 0 (ningún caso favorable). Regresemos ahora a la curva de Gauss o curva normal. El área

total debajo de la curva representa, evidentemente, el 100% de los casos, cualquiera sea la muestra considerada (siempre que la variable responda a una distribución gaussiana). Si hablamos en términos de probabilidad, este 100%, es decir el área total, será igual a 1. Redefiniendo los intervalos en términos de probabilidad, tendremos que la probabilidad de hallar un valor en

$(\bar{X} \pm DE) = 0,68$ (68% de los valores individuales)

$(\bar{X} \pm 2DE) = 0,95$ (95% de los valores individuales)

$(\bar{X} \pm 3DE) = 0,99$ (99% de los valores individuales)

El segundo intervalo $(\bar{X} \pm 2DE) = 0,95$ se denomina **intervalo normal**.

La tabla de desviación relativa del apéndice expresa los valores de las superficies, desde la media hasta el valor Z considerado, como fracciones de 1, es decir en términos de probabilidad.

Probabilidad de obtener un valor dado.

Inferencia estadística

Al hablar de población y muestra mencionamos dos condiciones indispensables para considerar a una muestra representativa de la población a la que pertenece: el tamaño y la aleatoriedad en la elección de los individuos de la muestra. En nuestro ejemplo, con un método adecuado, hemos seleccionado una muestra representativa constituida por 384 habitantes clínicamente sanos de la ciudad de Buenos Aires, a los que les hemos medido los valores de glucemia en condiciones basales. De dichos valores se calculó un $\bar{X}$ de 89,6 mg/100 ml y un DE de 10,2 mg/100 ml. Usando los intervalos que definimos a partir de estos valores sabemos que el 68% de los valores de glucemia medidos a los 384 habitantes clínicamente sanos de la ciudad de Buenos Aires, oscilaron entre 79,4 y 99,8 mg/100 ml.

Ahora bien, a partir de un cierto número de casos y si la muestra es realmente representativa, podemos "inferir" (en el sentido de suponer) que la media de la muestra y el desvío estándar calculado no difieren fundamentalmente del valor medio y del desvío estándar de la población a la

que pertenecen. Es decir que, en nuestro caso, los valores calculados pueden ser aceptados como válidos para la glucemia, medida en condiciones basales, en personas aparentemente sanas que vivan en la ciudad de Buenos Aires. Dicho de otra manera, estimamos que la media de la población $\bar{X}_p$ es similar a la media de la muestra y que el desvío estándar, calculado a partir de una muestra representativa, no difiere fuertemente del DE de la población. Lo que acabamos de hacer es una **inferencia estadística**. Ya veremos más adelante con qué grado de certeza podemos hacer esta deducción.

Llegados a este punto, podemos hacernos dos preguntas cruciales:

1) ¿Cuál es la probabilidad, por ejemplo, de encontrar un habitante aparentemente sano de Buenos Aires cuya glucemia, tomada en condiciones basales, sea de más de 115 mg/100 ml?

2) ¿Esta persona tiene una glucemia "normal"?

A la primera pregunta respondemos de la siguiente manera: el intervalo $(\bar{X} \pm DE)$ representa el 95% de los casos y, como dijimos antes es aceptado como intervalo normal. En nuestro ejemplo, éste va de 69,2 hasta 110,0 mg/100 ml. Fuera de este intervalo nos queda un 5% de los casos, que se reparte en partes iguales (debido a que la gaussiana es simétrica) para valores menores que 69,2 mg/100 ml o superiores a 110,0 mg/100 ml. Resulta entonces 2,5% para cada una de las opciones mencionadas. Es decir que la probabilidad de encontrar una persona aparentemente sana con más de 110 mg/100 ml de glucemia, como por ejemplo 115 mg/100 ml, entre los habitantes de Buenos Aires, es menor del 2,5% o, dicho de otra manera, menor de 0,025 sobre 1.

La segunda pregunta, capital para un médico, no es tan fácil de responder. Podemos aceptar "a priori" que las causas por las que este individuo tiene una glucemia relativamente alejada de los valores normales pueden ser divididas en dos:

1) La **variabilidad biológica**, es decir esas infinitas pequeñas causas que hacen que los valores de glucemia de todas las personas no sean exactamente iguales, sin que esto signifique enfermedad.

II) La existencia de una determinada patología, que eleva la glucemia.

La respuesta sólo puede ser respondida mediante el estudio completo (haciendo uso de exámenes complementarios) del paciente considerado. Sin embargo podemos decir que, si la probabilidad de encontrar valores normales por encima de cierto nivel es baja, se puede sospechar la existencia de una determinada patología, que deberá ser buscada con atención. ¿Cuál es entonces el límite? En general se acepta que cuando un valor está fuera del intervalo ($\bar{X} \pm 2DE$) (95% de los casos) es sospechoso, a priori, de ser anormal. Este límite es por supuesto algo arbitrario, pero la experiencia muestra que es razonable.

Volviendo a nuestro ejemplo diremos que, para un individuo cuya glucemia es de 115 mg/100 ml, sospechamos la posibilidad de alguna patología, porque ese valor se encuentra fuera del intervalo del 95% ($\bar{X} \pm 2DE$).

UN EJEMPLO PARA TENER EN CUENTA

El médico recibe diariamente informes de valores obtenidos por los laboratorios al realizar determinados estudios complementarios. La información se presenta, generalmente, por un dato (la medición de la variable en el paciente) al que se agrega la expresión "valores normales: desde... hasta...". Debemos suponer, si el laboratorio es serio, que el intervalo dado como "valores normales", representa el 95% de la muestra, de la que inferimos que representa al 95% de la población, es decir ($\bar{X} \pm 2DE$). La pregunta que surge inmediatamente es la siguiente: ¿La población a partir de la cual se tomó la muestra para hacer el estudio estadístico que se usa como referencia, es la misma a la que pertenece el paciente estudiado?

Veamos un ejemplo: los niveles de vitamina D en sangre. Los valores "normales" dependen fuertemente de la irradiación solar recibida cotidianamente por los individuos de los que se tomaron los datos, y son muy distintos por ejemplo, en Suecia que en la Argentina. Lamentablemente muchas veces se toman como "normales" valores copiados de la literatura extranjera y que no necesariamente corresponden a nuestras particulares condiciones ambientales o ecológicas.

IMPORTANCIA DE LOS VALORES MEDIOS

El error estándar de la media. Media de la muestra y media de la población.

Distribución de valores medios

Dijimos anteriormente que a partir de una muestra podemos deducir cosas con respecto a la población a la que pertenece y dimos el ejemplo de los niveles de glucemia en la población de la ciudad de Buenos Aires.

En la sección 1.5 hemos seleccionado una muestra representativa constituida por 384 habitantes clínicamente sanos de la ciudad de Buenos Aires, en los que se ha determinado la glucemia en condiciones basales. De los valores medidos se obtuvo la media ($\bar{X} = 89,6$ mg/100 ml) y el desvío estándar ($DE = 10,2$ mg/100 ml).

Una pregunta que surge inmediatamente es la siguiente: ¿Si hubiéramos tomado otra muestra de 1000 personas igualmente representativas de la población, qué valores se habrían observado? Probablemente serían algo distintos.

Cuando estimamos la media de la población ($\bar{X}_p$) a partir de la media de la muestra ($\bar{X}$) cometemos forzosamente un cierto error, ya que para conocer $\bar{X}_p$ deberíamos medir, en nuestro ejemplo, la glucemia de todos los habitantes de Buenos Aires.

Podríamos intentar estimar $\bar{X}_p$ tomando una serie de n muestras ($m_1, m_2, m_3, \dots$) a partir de una población dada y hallando la media de cada una de ellas. Los valores medios de cada muestra ($\bar{X}$) también se distribuyen, alrededor de $\bar{X}_p$ en forma normal (fig. 1-6).

Si se calcula ahora la "media de las medias" ($\bar{X}_m$) se obtendrá un valor que, evidentemente, estará mucho más cerca de la media de la población. Finalmente podríamos calcular, a partir de los n valores medios, "el desvío estándar de los valores medios", que recibe el nombre de error estándar de la media (*EEM*), (*SEM*, *standard error of the mean*, en inglés).

Evidentemente hacer todo lo antes descripto (obtener muchas muestras, etc.) es engorroso, caro y poco práctico. Para superar este problema la metodología estadística nos permite definir, a partir de una sola muestra, un intervalo dentro del cual esperamos que se halle la media de la población con una cierta probabilidad. Existe una

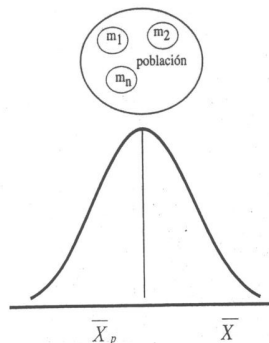


Fig. 1-6. Distribución de los valores medios de cada muestra.

manera más simple de calcular el *EEM*, cuyo fundamento teórico escapa a los objetivos de esta obra.

El error estándar de la media (*EEM*) se calcula en la práctica a partir de una sola muestra, dividiendo al desvío estándar (*DE*) por la raíz cuadrada del número de casos estudiados (n).

$$EEM = \frac{DE}{\sqrt{n}}$$

El error estándar de la media nos dice cómo se distribuyen los valores medios de distintas muestras alrededor de la media de la población.

SIGNIFICADO DEL *EEM*

Aquí llegamos a un punto importante. ¿Cuál es el significado y utilidad práctica del *EEM*? El *EEM*, sumado y restado al valor medio obtenido con una sola muestra, nos da un intervalo dentro del cual se halla, con un 68% de probabilidad, la media de la población ($\bar{X}_p$) a la que pertenece la muestra. El fundamento teórico exhaustivo de lo que acabamos de definir escapa a los límites de

esta obra, pero lo importante es rescatar el concepto explicado. En nuestro ejemplo, correspondiente a la glucemia de los habitantes de Buenos Aires, el *EEM* es:

$$EEM = \frac{10,2}{\sqrt{384}} = 0,5$$

Podemos ahora definir el intervalo:

$$(\bar{X} \pm EEM) = 89,6 \pm 0,5 \text{ mg/100 ml} \Rightarrow (89,1; 90,1) \text{ mg/100 ml}$$

Esto se interpreta diciendo que hay un 68% de probabilidad de que el verdadero valor de la media de la población ($\bar{X}_p$) considerada (la glucemia en condiciones basales de todos los habitantes clínicamente sanos de Buenos Aires) se halle entre 89,1 y 90,1 mg/100 ml de plasma.

INTERVALO DE CONFIANZA

Al intervalo ($\bar{X} \pm 2 EEM$) se lo llama intervalo de confianza del 95%. Si tomamos tres errores estándar de la media, el intervalo de confianza es del 99%.
 $(\bar{X} \pm 2 EEM) = 95\% \Rightarrow (88,6; 90,6)$
 $(\bar{X} \pm 3 EEM) = 99\% \Rightarrow (88,1; 91,1)$

De estos datos surge evidentemente que la probabilidad de que la media de la población sea, por ejemplo, mayor a 91,1 mg/100 ml es muy baja (el 0,5%). Sabemos que la probabilidad se puede expresar en porcentaje o como fracción de 1. En este último caso se la abrevia por la letra p y se utilizan los signos mayor (>), menor (<) o igual. En nuestro ejemplo tenemos tres expresiones equivalentes:

"Probabilidad menor del 0,5%";
 "Probabilidad menor de 0,005";
 " $p < 0,005$ "

Comparación entre valores medios

Se repitió el estudio anterior con 400 habitantes clínicamente sanos de Buenos Aires, elegidos "al azar", pero a los que se les midió la glucemia 1 hora después de haber ingerido 30 g de glucosa. De los valores observados se obtuvieron los si-

guientes parámetros: $\bar{X} = 98,2$ mg/100 ml; $DE = 14,2$ mg/100 ml; $EEM = 0,7$ mg/100 ml. La pregunta que inmediatamente surge de estos datos es la siguiente: ¿La diferencia observada entre las dos muestras se debe a la glucosa ingerida o puede deberse a causas circunstanciales? ¿Si repito la prueba, obtendré los mismos resultados?

Antes de ver este caso en particular veamos el problema planteado de manera más general. En la figura 1-7 se representan gráficamente tres situaciones diferentes. Cada par de curvas de Gauss representa dos muestras en comparación.

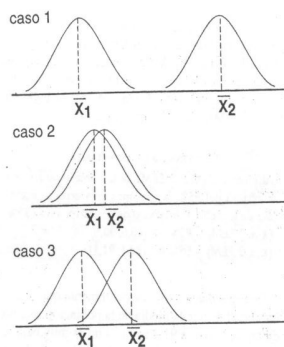


Fig. 1-7. Comparación de dos muestras. Casos posibles.

Se podría decir "a priori" que las dos muestras del caso 1 pertenecen a distintas poblaciones, dado lo separadas que se encuentran las curvas que las representan. En el caso 2 podríamos decir que pertenecen a la misma población, ya que las gaussianas están muy juntas. ¿Y en el caso 3? ¿Dónde trazamos el límite?

El error estándar de la diferencia

Supongamos ahora que tomamos un par de muestras pertenecientes a la misma población. ¿Los valores medios observados en cada una de ellas,

serán exactamente iguales? Seguramente no. En algunos casos la diferencia entre las medias de dos muestras será positiva y en otros casos la diferencia será negativa. Las diferencias entre los valores medios de cada par de muestras ($\bar{X}_{diff}$) (fig. 1-8) se distribuyen alrededor de cero en forma normal.

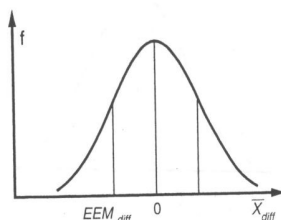


Fig. 1-8. Distribución en torno de cero de los valores medios de cada par de muestras.

El error estándar de la diferencia (EEM_{diff}) nos dice cómo se distribuyen las diferencias entre los valores medios de distintos pares de muestras, tomados de una misma población, alrededor de cero.

Una vez más la metodología estadística nos permite simplificar. A partir de solo dos muestras podemos calcular el EEM_{diff} . El mismo se calcula por:

$$EEM_{diff} = \sqrt{(EEM_1)^2 + (EEM_2)^2}$$

donde EEM_1 y EEM_2 son los errores estándar de la media para ambas muestras.

Para comparar los valores medios de dos muestras y determinar la probabilidad de que pertenecan al mismo universo estadístico calculamos primero el EEM_{diff} .

¿Cómo utilizamos el EEM_{diff} ? Al comparar los valores medios de dos muestras esperamos que, si pertenecen a la misma población, sean iguales, o mejor aun "similares". Para estimar esta similitud

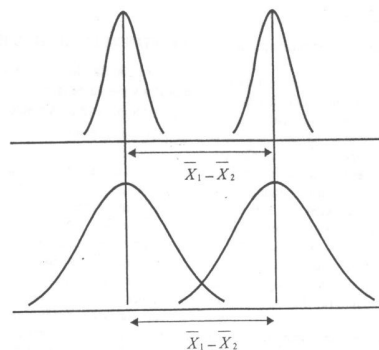


Fig. 1-9. Diferencia entre los valores medios para las dos muestras.

hallamos primero la diferencia entre ambos promedios:

$$\bar{X}_{diff} = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$$

donde $\bar{X}_{diff}$ es la diferencia media. Pero esto no basta. En los gráficos de la figura 1-9, vemos que en los dos casos planteados la diferencia entre los valores medios es la misma.

Sin embargo "intuitivamente" vemos que en el caso superior la probabilidad de que ambas muestras pertenezcan a la misma población es menor, ya que menor es la dispersión. Aquí utilizamos entonces el EEM_{diff} .

La expresión $\bar{X}_{diff} \pm EEM_{diff}$ nos da, con un 68% de probabilidad, los límites dentro de los que fluctúa esa diferencia entre los valores medios, si ambas muestras pertenecen a la misma población. Si utilizamos 2 veces el EEM_{diff} llegamos al 95% y si subimos a tres veces, al 99% de probabilidad.

Para precisar el concepto calculamos una vez más el parámetro Z que en este caso está dado por:

$$Z_{diff} = \frac{\bar{X}_{diff}}{EEM_{diff}}$$

Este cociente mide la diferencia entre los valores medios en función de los errores estándar respectivos. Si el valor de Z_{diff} es 2 o más de dos ($Z_{diff} \geq 2$), podemos decir que la probabilidad de que ambas muestras pertenezcan a la misma población es menor del 5% ($p < 0,05$). Si el cociente es igual o mayor que 3 ($Z_{diff} \geq 3$), la probabilidad es menor que el 1% ($p < 0,01$).

Una vez más llegamos al punto en que debemos fijar un criterio o límite para seguir adelante. En general se acepta que si la probabilidad de que ambas muestras pertenezcan a la misma población es menor que el 5%, es probable que no formen parte de la misma población o universo estadístico.

Regresemos ahora a nuestro ejemplo de los valores de glucemia. Los datos experimentales son:

Muestra 1, individuos en ayunas:
 $\bar{X}_1 = 89,6$ mg/100 ml; $DE_1 = 10,2$ mg/100 ml;
 $EEM_1 = 0,5$ mg/100 ml; $n = 384$

Muestra 2 después de la ingestión de glucosa:
 $\bar{X}_2 = 98,2$ mg/100 ml; $DE_2 = 14,2$ mg/100 ml;
 $EEM_2 = 0,7$ mg/100 ml; $n = 400$.

Calculemos la diferencia media y el error estándar de la diferencia.

$$\bar{X}_{diff} = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$$

$$\bar{X}_{diff} = 98,2 - 89,6 = 8,6 \text{ mg/100 ml}$$

$$EEM_{diff} = \sqrt{(0,5)^2 + (0,7)^2} = 0,9$$

Veamos ahora el valor de Z_{diff} :

$$Z_{diff} = \frac{8,6}{0,9} = 9,6$$

Como vemos, el valor es muy superior a 3. Esto significa que la probabilidad de que las dos muestras pertenezcan a la misma población es menor al 1% ($p < 0,01$). En realidad a partir de la tabla de valores de Z (ver Apéndice) podemos calcular que esa probabilidad, para un valor de más de 9, es aun mucho menor ($p < 0,01$).

Diferencias significativas y no significativas

Cuando observamos una diferencia entre valores medios nos hallamos frente a dos posibilidades:

I) La diferencia puede deberse a la fluctuación "al azar" que uno espera al tomar dos muestras de una misma población.

II) La diferencia puede deberse a que las muestras no pertenecen a la misma población.

El empleo del EEM_{diff} nos permite decir cuál es la probabilidad de que la primera de estas dos hipótesis sea válida.

Al comparar dos muestras usando el Z_{diff} calculamos cual es la probabilidad de que las diferencias observadas se deban al azar y por consiguiente que las muestras pertenezcan a la misma población.

Si la probabilidad de que las diferencias se deban al azar es mayor del 5% ($p > 0,05$) decimos que la diferencia no es significativa y aceptamos la primera hipótesis (pertenecen a la misma población). Si la probabilidad es menor del 5% ($p < 0,05$) decimos que la diferencia es significativa y aceptamos la segunda (no pertenecen a la misma población).

En nuestro ejemplo la diferencia es significativa por lo que concluimos que la ingestión de 30 g

de glucosa se traduce, una hora más tarde, en un aumento significativo de la glucemia.

Uso del parámetro Z en distintas pruebas estadísticas

Análisis de valores individuales

Hemos definido previamente el parámetro Z . Lo haremos nuevamente aquí, quizá con algo más de rigor:

El parámetro Z mide la distancia entre un valor dado y el valor medio de la distribución considerada, en unidades del desvío estándar o error estándar que lo caracteriza.

Es por ello que, al estudiar la distribución de valores individuales alrededor de la media, se calcula por la relación:

$$Z = \frac{(X_i - \bar{X})}{DE}$$

En el ejemplo de la glucemia, con un valor medio ($\bar{X}$) de 89,6 mg/100 ml de plasma y un desvío estándar (DE) de 10,2 mg/100, podemos por ejemplo calcular cuál es el Z para un valor de 103,0 mg/100:

$$Z = \frac{(X_i - \bar{X})}{DE} = \frac{103,0 - 89,6}{10,2} = \frac{13,4}{10,2} = 1,3$$

Una vez que tenemos el valor de Z podemos consultar la tabla de probabilidades para valores de Z (ver Apéndice). Esto nos da la probabilidad de hallar valores de glucemia comprendidos entre la media y el valor considerado. En nuestro caso entre 89,6 y 103,0 mg/100 ml de plasma (el área rayada de la figura 1-10). Esa probabilidad es de 0,4032 para un Z de 1,3 en nuestra tabla. Podemos decir entonces que la probabilidad es de 40,32%.

Otra pregunta pertinente es: ¿Cuál es la probabilidad de encontrar personas aparentemente sanas con valores de glucemia en ayunas mayores a 103 mg/100 ml? La tabla nos indica que la probabilidad de encontrar valores en el intervalo 89,6 - 103 es de 0,4032. Para calcular la probabilidad de encontrar individuos que tengan más de 103 mg/100 ml debemos restar:

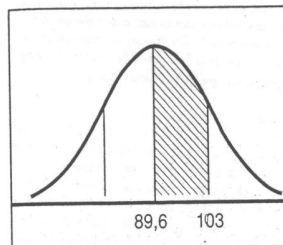


Fig. 1-10. El área rayada representa la probabilidad de hallar valores comprendidos entre la media (89,6) y el valor considerado (103).

$$0,5 - 0,4032 = 0,0968$$

0,0968 corresponde a valores superiores a 103,0. Es decir que tenemos una probabilidad del 9,68% ($0,0968 \times 100$) de encontrar valores de glucemia, en ayunas, superiores a 103,0 mg/100 ml en esta población.

Comparación de valores medios

El uso del parámetro Z en el caso de comparar valores medios ha sido descrito con detalle.

$$Z_{diff} = \frac{\bar{X}_{diff}}{EEM_{diff}}$$

ESTUDIOS CON MUESTRAS PEQUEÑAS. EL TEST DE STUDENT

El parámetro t

Dijimos antes que para que una muestra sea representativa se necesita que tenga un cierto tamaño. Sin embargo en Medicina clínica o en Biología experimental es frecuente que debamos trabajar con muestras relativamente pequeñas. Esto hace necesario tomar algunas precauciones especiales para realizar nuestros estudios estadísticos.

Cuanto menor es el tamaño de la muestra (n) mayor es el intervalo alrededor de la media que

debemos tomar para asegurar una cierta probabilidad. Es por ello que debemos tener en cuenta este factor al hacer nuestro estudio estadístico. El valor de probabilidad no depende ya solo de la media y del desvío estándar sino también del n . ¿Cómo se ve la dependencia con el n ? Al tomar la muestra habrá más valores alejados de la media cuanto menor es el n . Gráficamente se traduce en un aumento de la frecuencia para los datos de las colas (es como si la curva tuviera las "colas" cada vez más altas cuando n tiende a cero). Esto es especialmente significativo a partir de un n menor de 30 (fig. 1-11). A esta nueva distribución se la denomina "distribución de Student" y corresponde a una nueva función matemática.

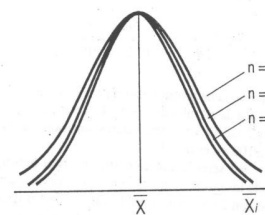


Fig. 1-11. Curvas de distribución para valores pequeños de n .

Para muestras con un n inferior a 30 utilizaremos un nuevo parámetro, al que llamaremos t . El parámetro t se calcula de manera similar al Z por lo que podemos decir, dentro de ciertos límites, que t es el valor de Z para muestras de menos de 30 casos. Lo que difiere fundamentalmente es la probabilidad correspondiente a un valor dado de t . Así como dado un Z corresponde un único valor de probabilidad, en el caso de t esto depende del número de casos. Por consiguiente:

"El parámetro t es equivalente al Z para muestras de menos de 30 casos. La probabilidad que corresponde a un cierto t depende del número de casos (n)".

También difiere ligeramente la manera de calcular el DE cuando tenemos menos de 30 casos. Se emplea la fórmula:

$$DE_{n-1} = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

Veamos un ejemplo. Para ello regresemos una vez más al caso de la glucemia. No es lo mismo obtener un valor medio ($\bar{X}$) de 89,6 mg/100 ml y un DE de 10,2 mg/100 ml con 384 casos que con 26 o con 6. Para el primer ejemplo ($n=384$) recordemos cómo se calcula Z para estimar cuál es la probabilidad de hallar individuos con valores de glucemia superiores a 108 mg/100 ml:

$$Z = \frac{X_i - \bar{X}}{DE} = \frac{108 - 89,6}{10,2} = \frac{18,4}{10,2} = 1,8$$

La tabla de probabilidades para Z (ver Apéndice) nos da un valor de 0,0359. Es decir que la probabilidad de encontrar valores superiores a 108 mg/100 ml es de 3,59%.

¿Cuál sería la situación si la muestra hubiera dado los mismos valores de media y desvío estándar con 26 o con 6 casos? El cálculo de t es igual al de Z (supongamos que no hay diferencia en el DE obtenido):

$$t = \frac{X_i - \bar{X}}{DE_{n-1}} = \frac{108 - 89,6}{10,2} = \frac{18,4}{10,2} = 1,8$$

Pero ahora debemos consultar la "Tabla de probabilidades correspondientes a distintos valores de t ". Ésta es una tabla de doble entrada (ver Apéndice). En la columna vertical de la izquierda y de la derecha leemos el valor de v , los denominados "grados de libertad" (ver recuadro). El número de grados de libertad es igual a " $n - 1$ " para una muestra determinada, en nuestro ejemplo 25 y 5 respectivamente.

¿QUÉ SON LOS GRADOS DE LIBERTAD?

El concepto de grados de libertad puede entenderse con el siguiente ejemplo: En el interior de una bolsa colocamos cinco bolitas de distintos colores (ro-

jo, azul, verde, amarillo y naranja) y luego saco una por una. Al haber sacado cuatro (por ejemplo la roja, la azul, la verde y la naranja) conozco con certeza el color de la que queda (la amarilla). En este ejemplo los "grados de libertad" son $5 - 1 = 4$.

Una vez determinados los grados de libertad, avanzamos ahora en el cuerpo de la tabla, donde figuran los valores de t , hasta hallar los datos más próximos a nuestro valor experimental. Vemos así que en el caso de 5 grados de libertad ($n = 6$) un $t = 1,8$ se encuentra entre los valores de 1,476 y 2,015. Si subimos ahora por las columnas respectivas en la "cabeza" de la tabla hallamos las probabilidades correspondientes (0,2 y 0,1) y lo expresamos como: $0,2 > p > 0,1$. Es decir, que para un $n = 6$ y un t de 1,8 la probabilidad está entre el 10% y el 20%. ¿Qué significa esta probabilidad? La tabla nos da los valores de probabilidad correspondientes a un determinado t teniendo en cuenta "las dos colas". Por ello decimos, para el ejemplo que venimos considerando, que la probabilidad calculada corresponde a valores mayores a 108 o inferiores a 89,6 mg/100 ml. Una forma de expresar el resultado es decir que la probabilidad que corresponde a un valor de $t = 1,8$ está comprendida entre 0,1 y 0,2, o lo que es lo mismo: $0,2 > p > 0,1$.

Si sólo queremos averiguar que probabilidad hay de hallar valores superiores a 108 mg/100 ml, debemos dividir el valor de probabilidad por 2:

$$0,1 > p > 0,05$$

Por consiguiente, la probabilidad de hallar valores de glucemia superiores a 108 mg/100 ml es menor del 10% para una muestra (n) de 6 datos.

Repitamos el ejercicio en el caso de 25 grados de libertad ($n = 26$). Avanzamos otra vez en el cuerpo de la tabla hasta hallar nuevamente los datos más próximos a nuestro valor de t . En el caso de 25 grados de libertad, un $t = 1,8$ se encuentra entre 1,708 y 2,060. Subimos ahora por las columnas respectivas y hallamos las probabilidades correspondientes a 0,1 y 0,05; o lo que es lo mismo: $0,1 > p > 0,05$. Es decir que para un $n = 26$ y un t de 1,8 la probabilidad está comprendida entre el 5% y el 10%. ¿Qué significa este resultado?

Pues que la probabilidad de encontrar un valor de glucemia superior a 108 mg/100 ml o inferior a 89,6 mg/100 ml está entre el 5% y el 10%.

Si sólo queremos averiguar la probabilidad de encontrar valores de glucemia superiores a 108 mg/100 ml nuevamente debemos dividir este valor por 2.

$$0,05 > p > 0,025$$

Por consiguiente, la probabilidad de hallar valores de glucemia superiores a 108 mg/100 ml es menor del 5% para una muestra (n) de 26 datos.

En resumen, la probabilidad de hallar valores mayores a 108 mg/100 ml dependerá del tamaño de la muestra:

- Es menor del 3,6% ($p < 0,0359$) para 384 casos (utilizando la tabla de probabilidades para Z).
- Es menor del 5% ($p < 0,05$) para 26 casos (utilizando la tabla de probabilidades para t).
- Es menor del 10% ($p < 0,1$) para 6 casos (utilizando la tabla de probabilidades para t).

Las pruebas "antes-después"

Es muy común en Medicina realizar las denominadas pruebas "antes-después". El ejemplo más clásico es el estudio de la acción de un medicamento sobre determinada patología. Veamos un caso concreto: se estudió el efecto de una nueva droga sobre los niveles de colesterol plasmático en 8 pacientes. Los valores obtenidos, antes y después del tratamiento, figuran en el cuadro 1-3 (en mg/100 ml de plasma).

La pregunta será entonces: ¿Es esta droga efectiva para disminuir el colesterol plasmático? O bien, ¿La diferencia observada pudo deberse al azar? Esto último es lo que vamos a calcular en un principio.

En toda prueba estadística en que se compara la diferencia entre dos muestras lo que se calcula es la probabilidad de que dicha diferencia observada se deba al azar.

Para responder a la pregunta calculamos primero la diferencia media ($\bar{X}_d$) haciendo la suma algebraica de las diferencias observadas (d) y dividiendo por el número (n) de observaciones ($\bar{X}_d = \sum d/n$). Vemos que, en promedio, el colesterol plasmático descendió en 29,4 mg/100 ml de plasma. Esto puede deberse a una de dos causas:

◆ Cuadro 1-3. Niveles plasmáticos de colesterol

Paciente	Niveles del colesterol		d
	Antes	Después	
1	290	270	-20
2	310	240	-70
3	280	290	+10
4	270	220	-50
5	275	190	-85
6	240	260	+20
7	285	245	-40
8	255	255	0

$$\bar{X}_d = -29,4$$

I) **Hipótesis de nulidad:** Las diferencias se deben a fluctuaciones al azar y son independientes del efecto del fármaco o de cualquier otro hecho específico.

II) **Hipótesis alternativa:** Las diferencias se deben a la presencia de un elemento modificador, probablemente el fármaco, que hizo disminuir los niveles de colesterol en sangre.

Para optar entre ambas hipótesis debemos calcular el desvío estándar (DE_{n-1}) que corresponde a la distribución de diferencias presentes en la tabla de valores dados. Utilizamos para ello una calculadora estadística o aplicamos la ecuación:

$$DE_{n-1} = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X}_d - d)^2}{n-1}}$$

En nuestro ejemplo el valor de SD_{n-1} obtenido es de 38,2 mg/100 ml. Calculamos ahora el EEM de la diferencia media dividiendo por la raíz de n .

$$EEM_{\bar{X}_d} = 13,5 \text{ mg/100 ml}$$

Como es una muestra de menos de 30 casos, calculamos ahora el parámetro t correspondiente:

$$t = \frac{\bar{X}_d}{EEM_{\bar{X}_d}} = \frac{-29,4}{13,5} = -2,2$$

Buscamos ahora en la tabla de t y vemos que para 7 grados de libertad (número de casos menos uno) un valor de $t = 2.2$ se encuentra entre 1,895 y 2,365. Las probabilidades correspondientes son 0,1 y 0,05. Podemos decir entonces que la probabilidad de que la diferencia observada se deba al azar está entre el 10 y el 5%. Es decir:

$$0,1 > p > 0,05$$

Es común que en Medicina se exija una probabilidad menor al 5% para aceptar que ha habido una disminución significativa, en este caso, de los niveles de colesterol. En nuestro ejemplo podemos concluir que la diferencia observada no es estadísticamente significativa a un nivel del 5%.

La doble prueba ciega

Supongamos que en la prueba anterior hubiéramos obtenido un valor de p inferior a 0,05. ¿Podríamos entonces concluir que la droga es efectivamente eficaz para reducir los niveles de colesterol? Definitivamente no, y ello por varias razones. No podemos descartar la existencia de otras causas, además de la droga, que pueden haber reducido los niveles de colesterol.

Para que la prueba alcance real significación se debe cumplir con una serie de requisitos imprescindibles. El primero de ellos es la existencia de un grupo control, que reciba un tratamiento "placebo". Ambos grupos (el control y el sometido a la terapéutica experimental) deben ser elegidos al azar. La forma más simple de hacerlo es seleccionar un grupo de pacientes lo más homogéneo posible en lo que hace a su patología, sexo, edad, peso, etc. y luego dividirlo, por sorteo, en dos grupos equivalentes (el control y el experimental). Todos los pacientes deben, durante la prueba, seguir la misma rutina de alimentación, tratamientos colaterales, etc., salvo la droga ensayada.

El grupo control debe recibir un placebo (comprimido con características externas similares al que contiene la droga). Cada paciente no debe estar informado sobre si recibe el placebo o la droga bajo estudio, es decir que no debe saber si pertenece al grupo control o experimental (prueba ciega). La persona que realiza los dosajes tampoco debe saber a qué pacientes pertenecen las muestras analizadas (doble prueba ciega).

Si en las condiciones anteriores el grupo control no muestra diferencias significativas ($p > 0,05$) (en la prueba antes-después) y el grupo experimental si ($p < 0,05$) podemos concluir razonablemente que la droga estudiada disminuye el colesterol plasmático, con un nivel de probabilidad de error del 5%.

Para asegurar el resultado anterior esperamos aun un dato adicional: su confirmación por un grupo de experimentación independiente ya que la existencia de "fraude científico" es una lamentable realidad. La falta de grupo control y de confirmación por un grupo independiente quita seriedad a ciertos anuncios que regularmente aparecen y que aseguran terapias nuevas y con resultados excelentes.

Experiencias con datos pareados

Las pruebas con datos pareados son de uso frecuente en Biología y Medicina. Mostraremos su uso con un ejemplo: Sigamos analizando el caso del colesterol plasmático y supongamos que se desea comparar dos métodos diferentes para dosarlo. Para ello se tomaron muestras de sangre en 10 hombres adultos y se dosó el colesterol plasmático por ambos métodos. Los resultados figuran en el cuadro 1-4 (en $\mu\text{g/ml}$ de plasma).

La técnica a emplear es muy similar a la de la prueba antes-después. El punto fundamental es que en los "datos pareados" cada miembro del

◆ Cuadro 1-4. Niveles plasmáticos de colesterol obtenidos con dos métodos distintos

Paciente	Niveles del colesterol plasmático		d
	Método I	Método II	
1	190	210	+20
2	170	175	+5
3	175	170	-5
4	180	215	+35
5	140	160	+20
6	160	180	+20
7	210	210	0
8	195	190	-5
9	145	145	0
10	120	150	+30

$$\bar{X}_d = +12$$

par difiere sólo en el dato en estudio, lo que facilita evidentemente la evaluación estadística. En nuestro caso con una sola muestra de sangre de cada paciente se realizaron ambas determinaciones.

El primer paso es calcular la diferencia media:

$$\bar{X}_d = \frac{\sum d}{n} = 12$$

Calculamos el DE_{n-1} y obtenemos un valor de 14,8. Calculamos finalmente el EEM de la diferencia media:

$$EEM_{\bar{X}_d} = \frac{DE_{n-1}}{\sqrt{n}} = \frac{14,8}{3,2} = 4,6$$

Como $n < 30$ usamos la distribución de Student, entonces:

$$t = \frac{12}{4,6} = 2,6$$

Buscamos ahora en la tabla de probabilidades correspondientes (ver Apéndice) a valores de t . Entramos por la columna de los grados de libertad (9 en este caso) para ver que un valor de t de 2,6 se halla entre 2,262 ($p = 0,05$) y 2,685 ($p = 0,02$). Por lo tanto, podemos decir que: $0,05 > p > 0,02$.

Es decir que la probabilidad de que la diferencia observada se deba al azar es menor del 5% pero mayor del 2%.

Podemos entonces concluir que "los métodos I y II" no son equivalentes para la determinación del colesterol plasmático, con un nivel de probabilidad de error menor que el 5% ($p < 0,05$).

Si bien el manejo estadístico de las pruebas antes-después y de las de datos pareados es similar, estos últimos son en general más simples de interpretar. Lo importante es no creer en "falsos pares". Así por ejemplo si tomamos 30 pacientes al azar no podemos organizarlos arbitrariamente en pares, aun cuando lo hagamos nuevamente al azar.

EL ERROR EN LAS DETERMINACIONES MÉDICAS

Toda medición está sujeta a error. Esto se entiende claramente con el ejemplo del peso de una persona. Supongamos que pesa 70 kg. Si queremos ser más precisos diremos 70,4 kg. ¿Y por qué no 70,43? ¿Y 70,438? ¿Y 70,4386? Podemos en teoría seguir hasta el infinito y siempre habrá un error: no conocemos el decimal que sigue. ¿Y qué sucede si nuestra balanza no es exacta? Todos los valores estarán sobrestimados o subestimados. Hay por lo tanto, diferentes tipos de errores.

Error de apreciación

Es el que está dado por la sensibilidad o precisión del instrumento o método de medida. Si medimos el valor de glucemia y el método no permite medir variaciones inferiores al miligramo por 100 ml de plasma, ése será nuestro error de apreciación. De la misma manera, si pesamos con una balanza cuya división más pequeña es el miligramo, no podremos apreciar fluctuaciones menores. Cuanto más preciso el instrumento o el método, menor es el error de apreciación.

Error accidental

Cuando se realiza una medición, hay infinidad de factores que pueden influenciar el valor que se obtiene. Siguiendo con el ejemplo de la glucemia, pequeñas variaciones en los volúmenes medidos, en la calidad de algún reactivo, o en la sensibilidad del aparato, etc., hacen que varias mediciones de la misma muestra no den valores exactamente iguales. Estas fluctuaciones al azar se distribuyen también en forma normal, alrededor de un valor central más frecuente (la media o promedio). Podemos entonces aplicar a estas fluctuaciones la metodología estadística que hemos estudiado.

El valor promedio se considera el valor más probable. El error accidental no es más que el error estándar de la media de esta distribución normal. La expresión:

$$\bar{X} \pm 2 EEM$$

nos dice, con un 95% de probabilidad, el intervalo en el que se encuentra el verdadero valor de la medición.

Es interesante decir aquí que si el error de apreciación es muy superior al error accidental, el segundo queda englobado dentro del primero. Veamos un ejemplo: si pesamos un cuerpo con una balanza con una precisión de 100 mg (esto es, el valor mínimo que puede medir la balanza) y repetimos la operación varias veces, obtendremos probablemente el mismo valor. Esto se debe a que las pequeñas fluctuaciones debidas a factores como la humedad, temperatura, corrientes de aire, etc., (error accidental) son muy inferiores a los 100 mg (error de apreciación). Si el valor observado es (por ejemplo) 147,8 g, debemos informarlo como:

$$(147,8 \pm 0,1) \text{ g}$$

Al valor medido le sumamos y restamos el valor del error de apreciación. Esto se llama **acotar la medida**.

Pero si en lugar de utilizar una balanza con una precisión de 100 mg utilizamos una balanza cuya sensibilidad llegue a 0,1 mg, se hará evidente el error accidental. Al realizar sucesivas pesadas obtendremos distintos valores. En nuestro caso tendremos los resultados del cuadro 1-5.

En este caso es evidente que el error accidental es superior al error de apreciación. Para evaluarlo hallamos el valor medio y el error estándar correspondientes. En nuestro ejemplo obtenemos:

$$\text{Valor medio: } 147,8357$$

$$DE: 0,007$$

$$\text{Error estándar (EEM)} = \frac{DE}{\sqrt{n}}$$

$$= 0,007 / 2,45 = 0,0029$$

◆ Cuadro 1-5

Pesado	Peso (g)
1	147,845
2	147,828
3	147,832
4	147,837
5	147,829
6	147,843

Para informar nuestro resultado diremos:

$$\bar{X} \pm 2 \text{ EEM} = 147,8357 \pm 0,0058$$

Esto define el intervalo:

$$147,8299; 147,8415$$

Dentro de este intervalo se halla, con un 95% de probabilidad, el verdadero valor de la medición.

Vemos entonces que se acota el error de apreciación o el error accidental en función de la importancia relativa de cada uno de ellos.

Llamamos **error relativo** (E_r) a la relación entre el error, cualquiera sea éste, y la magnitud medida.

$$E_r = \text{error} / \text{medición}$$

Así, en nuestro ejemplo, tenemos, para la primera balanza:

$$E_r = 0,1 \text{ g} / 147,8 \text{ g} = 0,00067$$

y con la segunda balanza:

$$E_r = 0,0028 / 147,8357 = 0,000019$$

Si multiplicamos el error relativo por 100 obtendremos el **error porcentual**.

Siguiendo con nuestro ejemplo:

$$1^{\text{a}} \text{ balanza} = 0,00067 \times 100 = 0,067\% \approx 0,07\%$$

$$2^{\text{a}} \text{ balanza} = 0,000019 \times 100 = 0,0019\% \approx 0,002\%$$

Podemos decir que en ambos casos el error es muy bajo. En Biología y Medicina precisiones en la medición del 0,1% y aun del 1% son consideradas, en general, ampliamente satisfactorias.

El error sistemático

Toda medición presenta, forzosamente, un error de apreciación y un error accidental. Puede existir también un error sistemático asociado a un problema de calibración del instrumento utilizado. En este caso los valores leídos serán, sistemá-

ticamente mayores o menores a los reales. Para eliminar el error sistemático el procedimiento es conocerlo y sumar o restar este valor al valor medido.

Variabilidad estadística en una población y tratamiento estadístico del error experimental

La variabilidad biológica y el error experimental son dos conceptos diferentes que no debemos confundir. Una vez más utilizaremos un ejemplo para hacerlo explícito. Al tomar la presión arterial con un tensiómetro graduado en centímetros de mercurio tenemos, en esa graduación, al error de apreciación de nuestro sistema de medición. Si ahora tomamos varias veces (sucesivamente) la presión al mismo paciente y obtenemos pequeñas diferencias entre una y otra lectura podemos hablar de error accidental. En este caso lo mejor es promediar los diferentes valores obtenidos. Por supuesto que el paciente debe encontrarse en reposo (lo mejor es que permanezca recostado varios minutos antes de iniciar las mediciones) y permanecer en condiciones similares durante las lecturas sucesivas. Finalmente diremos que si nuestro tensiómetro está mal calibrado podemos tener un error sistemático que debemos tener en cuenta.

Todo lo anterior se refiere al error relacionado con la medición de la presión en un paciente. Si ahora analizamos los valores obtenidos en diferentes pacientes y los comparamos entre sí estaremos analizando la **variación estadística** de este parámetro en una muestra, cuyo valor hacemos extensivo a la población.

Para finalizar recordemos que toda medición implica un cierto error. Lo importante es conocerlo, acotarlo y tratar de reducirlo al máximo.

CORRELACIÓN Y REGRESIÓN

Diagrama de correlación

Es muy común en Medicina y Biología correlacionar 2 o más variables. Dos ejemplos son el estudio de la posible relación entre cáncer de pulmón y el hábito de fumar o entre la hipertensión arterial y el exceso de peso corporal. Tomemos este último ejemplo para ver cómo estudiamos la posible correlación entre dos factores: se midió la presión arterial sistólica en estado de reposo y el

◆ Cuadro 1-6

Paciente	Peso corporal (kg)	Presión arterial (mm Hg)
1	70	142
2	95	185
3	75	145
4	65	136
5	80	150
6	95	178
7	68	120
8	72	130
9	114	190
10	74	148
11	98	170
12	70	182
13	80	160
14	76	145
15	60	130
16	85	150
17	73	135
18	98	150
19	78	155
20	83	144

peso corporal en 20 hombres de más de 50 años, habitantes de la ciudad de Buenos Aires (aparentemente sanos). Los valores obtenidos figuran en el cuadro 1-6.

Lo primero que debemos hacer es confeccionar un diagrama de dispersión como el de la fig. 1-12, en el cual cada eje de coordenadas corresponde a una de las variables:

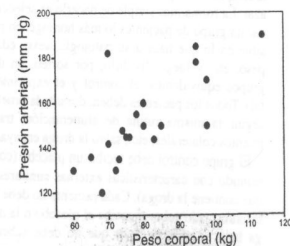


Fig. 1-12. Diagrama de dispersión.

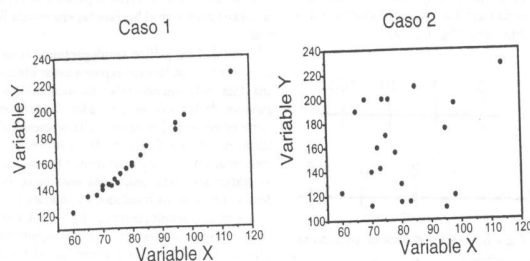


Fig. 1-13. Diagramas de dispersión representativos de diversos grados de correlación.

La distribución observada nos da, a primera vista, la idea de la existencia de una cierta correlación: a medida que el peso aumenta también aumentan los valores de presión arterial. Digamos ya que el nivel de correlación puede estimarse, en una primera aproximación, por la dispersión de los puntos en el gráfico.

Así, en la figura 1-13 (caso 1) podemos hablar a priori de un grado de correlación relativamente elevado, ya que los puntos se distribuyen en una zona reducida con poca dispersión.

En cambio en el caso 2 vemos que la correlación, si existe, es muy baja, ya que los puntos se distribuyen en una "nube" con gran dispersión entre los datos.

El coeficiente de correlación

Para cuantificar el grado de asociación entre dos variables se usa el coeficiente de correlación (r). El mismo puede calcularse por medio de la relación:

$$r = \frac{\sum ((X - \bar{X})/DE_x) \cdot ((Y - \bar{Y})/DE_y)}{n}$$

donde x son los valores individuales de una de las variables, e y los valores individuales de la otra; $\bar{X}$ e $\bar{Y}$ los respectivos promedios, DE_x y SD_y los desvíos estándar correspondientes y n es el número de pares de números de valores. En nuestro ejemplo el valor de r es 0,73.

Los valores del módulo del coeficiente de correlación pueden variar entre 0 y 1 donde 0 indica falta de correlación y 1 correlación perfecta. Además, una correlación con pendiente positiva indica que cuando aumenta la variable x , aumenta la variable y . Una correlación con pendiente negativa indica que al aumentar la variable x disminuye la variable y . En general aceptamos en biología que valores de r con módulo superior a 0,8 implican un alto grado de correlación, entre 0,6 y 0,8 una correlación moderada y menos de 0,6 una correlación baja. En nuestro ejemplo, el peso y la presión se correlacionan moderadamente.

La significación del coeficiente de correlación

Intuitivamente podemos observar que no es lo mismo un coeficiente de correlación de 0,90 basado en 8 pares de valores que el mismo dato basado en 80 pares de valores. Para estimar la significación del coeficiente de correlación calculamos su error standard (DE_r) por la relación

$$DE_r = \frac{1}{\sqrt{n-1}}$$

En nuestro ejemplo:

$$DE_r = \frac{1}{\sqrt{20-1}} = 0,23$$

Calculamos finalmente la relación:

$$t/DE_r = 0,73/0,23 = 3,17$$

Esta relación corresponde al parámetro Z , si tenemos más de 30 casos, o t si son menos de 30. Como en nuestro ejemplo vimos 20 pares, debemos buscar la tabla de t . Para $(n-1 = 20-1 = 19)$ 19 grados de libertad, el valor de $t = 3,17$ se halla por debajo de 0,01.

Esta es la probabilidad de encontrar la correlación observada por azar. Podemos entonces concluir que la correlación entre el peso corporal y la presión arterial es moderada, y que el dato obtenido es significativo.

Antes de concluir debemos insistir en un punto capital: correlación no significa causalidad. Que dos hechos ocurran en forma simultánea no necesariamente indica que uno es causa y el otro efecto. Veamos un ejemplo: Existe una alta correlación entre ciertas toxicomanías y la presencia de infección por el virus del SIDA. Esto no implica que la adicción a la droga es la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Simplemente indica una mayor exposición a la enfermedad entre las personas con adicción a las drogas.

Regresión lineal. Regresión curvilínea.

Ajuste de curvas

Como ya dijimos, la primera tarea al estudiar la asociación entre dos variables es realizar un diagrama de dispersión. Del análisis del mismo podemos visualizar si los puntos experimentales se disponen siguiendo alguna ecuación matemática simple.

Al realizar nuestro estudio de correlación en realidad lo que valoramos es la posibilidad de describir por ejemplo la relación en estudio por la ecuación de una recta, como muestra la fig. 1-14.

En ella los puntos se alinean perfectamente, el valor de r es igual a 1 y la recta correspondiente puede ser trazada sin dificultad. Recordemos que la ecuación de la recta es del tipo

$$y = a + bx$$

donde a representa la ordenada al origen y $b = \Delta y/\Delta x$, la pendiente respectiva.

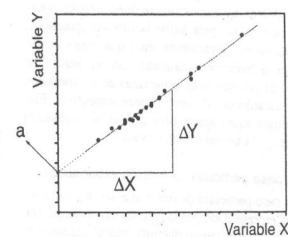


Fig. 1-14. Diagrama de dispersión expresado por la ecuación de una recta.

En la mayoría de los casos los puntos no se alinean en forma perfecta. Sin embargo es posible hallar a la recta que los representa. Dicha recta se denomina la **recta de regresión**, y se define como la recta en la cual la distancia promedio de cada punto con respecto a la misma es mínima (figura 1-15).

Al calcular, a partir de los valores experimentales, la correlación y la recta de regresión obtenemos, además del coeficiente de correlación, los valores de la ordenada al origen y la pendiente de la recta de regresión.

En nuestro ejemplo:

ordenada al origen: 66,6

pendiente: 1,06

En otros ejemplos el diagrama de dispersión nos puede mostrar que la correlación tiende a ser

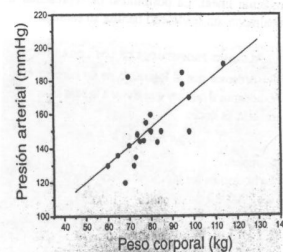


Fig. 1-15. Recta de regresión.

curvilínea. En estos casos se pueden hacer "ajustes de curvas" para hallar la función (potencial, exponencial, logarítmica, etc.) que mejor representa al fenómeno analizado. Esto en general se efectúa por medio de programas de computación que establecen las correlaciones respectivas. Elegiremos aquel ajuste para el cual la correlación representa un valor más elevado.

Un caso particular: la función exponencial

Un caso particular de relación entre dos variables está representado por la función exponencial. Dada la frecuencia con que esta relación aparece en Medicina y Biología, la estudiaremos con algún detalle.

Al aplicar logaritmos a una función exponencial la transformamos en una función lineal.

La función exponencial es del tipo:

$$y = a \cdot e^{bx}$$

Si aplicamos logaritmos naturales:

$$\ln y = \ln a + \ln(e^{bx})$$

$$\ln y = \ln a + bx \ln e$$

Pero $\ln e = 1$, y si llamamos

$$\ln y = y'$$

$$\ln a = a'$$

tenemos:

$$y' = a' + bx$$

que es la ecuación de una recta. Es decir que si representamos a $\ln y$ en función de x tenemos una relación lineal. La posibilidad de representar linealmente un fenómeno facilita su estudio.

ALGUNAS PROPIEDADES DE LOS LOGARITMOS

Recordemos que el logaritmo de un número es el exponente al que hay que elevar a la base b para obtenerlo. Es decir:

$$\log_b a = c \text{ pues } b^c = a$$

Ejemplos:

En el caso de los logaritmos decimales $b=10$

$$\log 1000 = 3 \quad \text{ya que } 10^3 = 1000$$

$$\log 100 = 2 \quad \text{ya que } 10^2 = 100$$

$$\log 10 = 1 \quad \text{ya que } 10^1 = 10$$

$$\log 1 = 0 \quad \text{ya que } 10^0 = 1$$

Obsérvese que para logaritmos decimales cuya base es 10, se han ido dividiendo por 10 los valores tomados como ejemplo. ¿Qué pasa si continuamos?

$$\log 0,1 = -1 \quad \text{ya que } 10^{-1} = 0,1$$

$$\log 0,01 = -2 \quad \text{ya que } 10^{-2} = 0,01$$

$$\log 0,001 = -3 \quad \text{ya que } 10^{-3} = 0,001$$

Podríamos continuar indefinidamente, acercándonos al cero sin llegar a él. El logaritmo de cero no existe ni tampoco los logaritmos de los números negativos.

Algunas propiedades de operaciones con logaritmos son:

$$\log a + \log b = \log(ab)$$

$$\log a - \log b = \log(a/b)$$

$$\log 10^a = a \cdot \log 10$$

En el curso de esta obra utilizaremos también a los logaritmos naturales. Se puede convertir fácilmente un logaritmo de base decimal a uno natural, multiplicando por una constante. Lo único que cambia es la "base" del logaritmo, es decir, el número que se eleva a una cierta potencia para obtener otro. La base de los logaritmos naturales es 2,7182 (número e). Muchas funciones y fenómenos son descriptos más simplemente si tomamos al número e como base de logaritmos. Veamos algunos ejemplos de transformación de logaritmos decimales en naturales y viceversa:

$$\log 10 = 1 \quad \ln 10 = 2,3027$$

$$\log 100 = 2 \quad \ln 100 = 4,6051$$

En general:

$$\ln n = 2,3027 \cdot \log n$$

$$\log n = 0,4343 \cdot \ln n$$

La escala logarítmica

En esta escala la distancia entre dos divisiones es proporcional al logaritmo de los números representados (fig. 1-16).

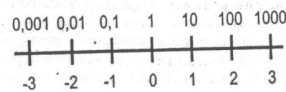


Fig. 1-16. Escala semilogarítmica.

En una escala logarítmica se puede representar cualquier número positivo, tan pequeño o tan

grande como se quiera, sin llegar al cero. La distancia entre dos números que son potencia exacta de 10 se llama ciclo. La siguiente escala tiene, por ejemplo, tres ciclos (fig. 1-17, a):

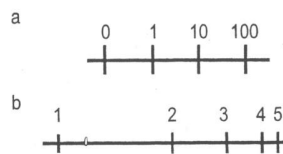


Fig. 1-17 a y b. Ciclos y divisiones del ciclo en la escala logarítmica.

En el interior de un ciclo las divisiones son desiguales (fig. 1-17, b), ya que las distancias son, una vez más, función de los logaritmos.

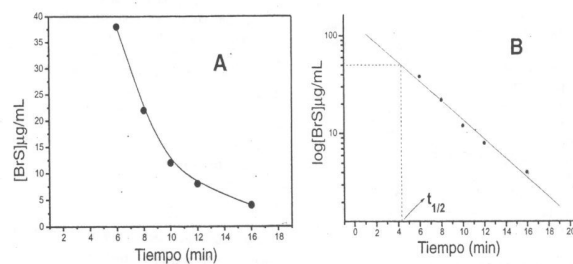


Fig. 1-18. Depuración de la bromosulfotaleína en función del tiempo. A. Gráfico común. B. Gráfico en papel semilogarítmico de dos ciclos.

El gráfico semilogarítmico

Es aquel que en el eje vertical posee una escala logarítmica y en el horizontal una escala lineal.

La utilidad del gráfico semilogarítmico es que al representar una función exponencial se obtiene una línea recta, sin necesidad de calcular los logaritmos de los valores graficados. Tomaremos como ejemplo la eliminación de la bromosulfotaleína del plasma. El gráfico de los valores de la concentración en función del tiempo nos dará, en un gráfico semilogarítmico, una línea recta. Podemos comparar los resultados en un gráfico común y en uno semilogarítmico (fig. 1-18 A y B). En este último caso son sólo 5 puntos experimentales. Es fácil determinar gráficamente el $t_{1/2}$ de depuración de la bromosulfotaleína, sin necesidad de pasar por los logaritmos. En este caso se utilizó un "papel semilogarítmico de 2 ciclos" ya que cubre 2 potencias de 10.

El hombre como sistema integrado. La organización compartimental

2

ESTRUCTURA GENERAL DEL HOMBRE COMO SISTEMA INTEGRADO

Los organismos que representan las etapas más recientes del proceso evolutivo, entre ellos el hombre, constituyen sistemas de extrema complejidad. Por eso todo intento de definición se vuelve forzosamente parcial. Lo que haremos entonces será tratar de redefinir a este complejo sistema ("hombre") mediante un modelo termodinámico que nos permita abordar su estudio de una manera un poco más sencilla.

Esta definición del hombre como sistema termodinámico está basada en las premisas empíricas (o sea en aquellas que se verifican en forma experimental en el sistema) que se enumeran a continuación:

- El hombre es un sistema capaz de transformar una forma de energía (E) en otra. Como ejemplo puede pensarse en la cantidad de calorías que se gastan al hacer ejercicio físico. Dichas calorías, que en parte se transforman en trabajo mecánico (L) y en parte se liberan en forma de calor (Q), estuvieron en algún momento almacenadas como energía química en los alimentos consumidos por el hombre.

- La masa corporal de un hombre adulto sano está constituida fundamentalmente por agua, sustancia que representa aproximadamente el 60% del peso corporal total.

- El hombre está constituido por alrededor de cien billones de células ($100.000.000.000.000 = 10^{14}$ células) con mayor o menor grado de diferenciación según la estructura de la que formen parte. Sin embargo, todas ellas comparten algunas características, como el hecho de estar separadas del medio que las rodea por una membrana (la membrana plasmática). Esto define dos grandes compartimientos corporales, el intracelular (IC) y el extracelular (EC).

- El sistema "hombre" recibe del exterior (medio ambiente) y maneja en su interior, un flujo continuo de información codificada en diversos tipos de señales (químicas, eléctricas, mecánicas) que permiten que las 10^{14} células funcionen como una red integrada y coherente.

- El hombre intercambia con el exterior materia y energía. Sin embargo los parámetros que lo caracterizan como sistema (temperatura, pH del medio extracelular, composición iónica de los distintos compartimientos, etc.) se mantienen relativamente constantes en el tiempo.

EL ORGANISMO COMO SISTEMA TERMODINÁMICO

La Termodinámica es la rama de la ciencia que estudia las relaciones entre el calor y las demás formas de energía dentro de un determinado sistema y entre el sistema y su entorno.

Se define como sistema a una parte específica del universo separada del resto por límites reales o imaginarios. El sistema es lo que nos interesa estudiar y el resto del universo, externo a aquel, se denomina entorno.

Se pueden definir tres clases de sistemas:

- **Sistema abierto:** es el que puede intercambiar materia y energía (por lo general en forma de calor) con el entorno. Ejemplo de este tipo de sistemas son los organismos vivos.

- **Sistema cerrado:** es el que permite la transferencia de energía (por ejemplo calor) pero no de materia. Un ejemplo es una olla con agua hirviendo, cerrada con una tapa hermética.

- **Sistema aislado:** es el que no permite la transferencia de materia ni de energía. Por ejemplo, el "termo ideal", es decir aquel que no permite que el líquido que está adentro se enfríe.

La energía puede definirse como la capacidad que un sistema tiene de realizar trabajo. Hay algunas formas de energía con las que estamos en contacto cotidianamente (E luminosa, E mecánica, E calórica). La energía puede asumir muchas formas diferentes que son convertibles entre sí dentro de un mismo sistema o entre el sistema y el medio que lo rodea. Por lo tanto, **por principio**, la energía no se crea ni se destruye, sino que se transforma, permaneciendo constante la E total del universo. Este enunciado es lo que se conoce como ley de conservación de la energía o **primer principio de la Termodinámica**.

¿QUÉ ES UN PRINCIPIO?

Definimos como principio físico a afirmaciones basadas en hechos experimentales y que no se deducen de leyes ya definidas.

Primer principio de la Termodinámica

En su forma más simple expresa que el trabajo se puede transformar en calor y el calor en trabajo. Por extensión expresa que todas las formas de energía se pueden convertir entre sí o, como corolario, que la energía total del Universo permanece constante.

Algunas formas de energía

Energía térmica (o calor): es la energía asociada al movimiento aleatorio de los átomos y las moléculas.

las. Este movimiento al azar se llama agitación térmica. La expresión mensurable de la E térmica es la temperatura.

Energía química: es la forma de energía almacenada entre las unidades estructurales (átomos o moléculas) de las sustancias. Cuando las sustancias participan en las reacciones químicas, la energía química se libera, se almacena otra vez en los enlaces de nuevas moléculas o se convierte en otras formas de energía.

Energía mecánica: Se puede clasificar como a) energía potencial de posición: es aquella que es función de la posición de un objeto con respecto a un plano de referencia y que se debe a la fuerza de gravedad; b) energía de presión: es la que se observa en los fluidos (gases o líquidos); y c) energía cinética: es la energía asociada al movimiento de un objeto.

EL HOMBRE: UN SISTEMA ABIERTO EN ESTADO ESTACIONARIO

Dijimos al principio que el hombre podía pensarse como un conjunto de compartimientos acuosos entre los que existe un flujo de materia y energía, que también existe con el exterior. Por lo tanto, el sistema "hombre" debe ser un sistema abierto.

En el esquema A de la figura 2-1 el recipiente está lleno de agua a una cierta temperatura t (supongamos que $t = 37^\circ\text{C}$). Si el entorno está a una temperatura menor t_1 ($t_1 < t$), el sistema perderá calor (se irá enfriando). Además, parte del agua pasará al estado de vapor. Como el sistema es abierto, el vapor saldrá hacia el exterior. Si esperamos suficiente tiempo, llegará un momento en el cual ya no haya agua en el recipiente A. El sistema ha evolucionado hacia un **estado de equilibrio** con su entorno. El estado de equilibrio de un

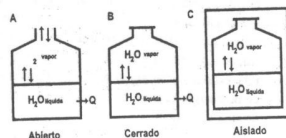


Fig. 2-1. Compartimientos abierto, cerrado y aislado.

sistema puede definirse como un estado donde no existen cambios netos, sean físicos o químicos, dentro del sistema o entre el sistema y el medio. Además, todos los procesos descriptos ocurrirán **espontáneamente**, hasta llegar al equilibrio, **manteniéndose el estado de equilibrio sin gasto de energía** por parte del sistema.

¿Cómo podríamos evitar que el recipiente quedara vacío al cabo de un cierto tiempo? Una forma sería ponerle una tapa (como indica el esquema B). No se perderá materia, porque el vapor no puede salir al exterior, pero seguirá perdiéndose energía en forma de calor y, aunque más lentamente que en A, t_1 se hará igual a t . Para que el sistema mantenga constante la masa y la temperatura, además de una tapa deberíamos rodearlo con una cobertura térmica aislante (como indica el esquema C) y entonces no perdería calor. Pero así dejará de ser un sistema abierto para convertirse en un sistema aislado. Otra forma sería, como muestra la figura 2-2, ubicar al sistema sobre una superficie calefactora exactamente **regulada** para mantener la temperatura a 37°C (si pierde calor lo recuperará) y adosarle un sistema de canillas de llenado y vaciado **reguladas** que permitan mantener constante el volumen de agua, evitando tanto un excesivo vaciado cuanto un excesivo llenado. La materia que llena el recipiente no será la misma a lo largo del tiempo, se irá renovando, aunque manteniendo constantes todas sus propiedades, inclusive la cantidad.

Tenemos ahora un sistema abierto y en **estado estacionario**. Pero se precisó una condición adicional para mantenerlo como tal: un **gasto de energía**, ya sea un gasto que podríamos llamar "directo" para mantener t y volumen, y otro "in-

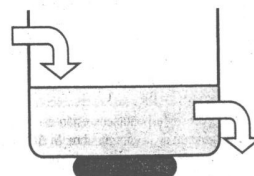


Fig. 2-2. El sistema recibe calor para mantener la temperatura constante a 37°C . También se mantiene constante el volumen de agua.

directo" para regular los parámetros anteriores en los valores iniciales.

Conclusión: un sistema abierto puede mantenerse en estado estacionario sólo si hay gasto de energía.

El sistema abierto "hombre" mantiene cierta constancia en una gran cantidad de los parámetros que lo definen (por ejemplo temperatura corporal, pH sanguíneo, concentración de iones extracelulares, etc.) sin llegar al estado de equilibrio. Se puede decir que el sistema "hombre" se encuentra en **estado estacionario**. Un sistema en estado estacionario mantiene constantes sus propiedades pese a la existencia de intercambios de materia y/o energía con el medio. El mantenimiento de la constancia en las propiedades implica ahora un gasto de energía y el sistema abierto "hombre" estará en estado estacionario mientras pueda hacer gasto de energía, es decir mientras tenga la posibilidad de realizar trabajo (ya que un gasto de energía implica la realización de un trabajo).

EL ESTADO DE EQUILIBRIO EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

Un hombre, al morir, tiende al estado de equilibrio con el medio que lo rodea. El sistema (hombre) ha perdido la capacidad de realizar trabajo. Los mecanismos que le permitían transformar una forma de energía en otra han dejado de funcionar y por lo tanto las propiedades que definían al estado estacionario dejarán de mantenerse constantes para evolucionar hacia un estado de equilibrio.

¿Puede el hombre aprovechar toda la energía que consume?

El organismo utiliza energía para las más diversas funciones y esta energía se obtiene, fundamentalmente, de la liberada en la degradación de ciertas estructuras químicas. La mayor fuente de energía está entonces representada por los alimentos.

El Primer principio de la Termodinámica nos dice que una determinada forma de energía se puede transformar en otra que resulte más conveniente para ser aprovechada por el sistema. Sin embargo, nada nos dice sobre el sentido en que un determinado proceso tendrá lugar en realidad.

A continuación presentamos dos ejemplos de lo anterior.

1) Si dejamos caer una piedra desde una cornisa ubicada a cierta altura, la piedra caerá hasta chocar contra el suelo y se quedará allí. La energía que la piedra tenía en la cornisa se ha transformado de forma tal de permitirle caer y, al chocar contra el piso, parte de esa E se ha transferido al suelo en forma de calor (el suelo se calienta en el lugar del choque). Si ahora hacemos lo mismo pero previamente atamos la piedra a una cuerda que por el otro extremo está unida a un balde liviano, la caída de la piedra nos servirá para levantar el balde. Habremos transformado parte de la E de la piedra en trabajo mecánico (el de levantar el balde). Sin embargo aun así, al chocar la piedra contra el suelo, este se calentará en el lugar del choque. Es decir que parte de la E inicial de la piedra en la cornisa se transforma en E útil (el trabajo mecánico) y parte en E inútil, en el sentido que, en nuestro sistema, el Q disipado en el choque de la piedra contra el suelo no puede ser recuperado, se "pierde" en el medio que rodea al sistema.

2) Si tenemos dos fuentes a diferentes temperaturas y de algún modo las ponemos en contacto, observaremos que el calor pasa desde la fuente de mayor temperatura a la de menor temperatura, es decir se verifica una **transferencia de energía** (el Q). Durante ese pasaje se puede "extraer" trabajo de la transferencia de Q. Sin embargo, la experiencia nos muestra que solo una parte del calor transferido puede ser transformado en trabajo, la otra parte se disipa en el medio.

En ambos ejemplos, formas de E iniciales diferentes se transforman a su vez en otras (primer principio), pero hay una constatación adicional. En el caso 1 nadie esperará que la piedra, una vez en el suelo, vuelva a elevarse espontáneamente hacia el lugar del que cayó. La caída de la piedra es un proceso espontáneo en una sola dirección, es **irreversible**, y lleva al sistema a una situación de equilibrio.

En el caso 2 no se puede esperar que el calor fluya desde la fuente de menor temperatura a la de mayor, porque esto no ocurrirá nunca, ya que el **proceso espontáneo** es el inverso, el que describimos antes.

Para predecir en qué sentido ocurrirá un proceso dado es necesario enunciar el **segundo principio de la termodinámica**. Una de las formas de enunciar dicho principio nos dice que si bien todo el trabajo se puede transformar en calor, no todo el calor se puede transformar en trabajo. Otra forma de enunciarlo dice que **el calor que se produce al ocurrir un determinado proceso no puede transformarse nuevamente en otra forma de E, ya que se disipa en el medio y no vuelve espontáneamente al sistema**. ¿Contradice esto el primer principio? No, ya que este calor cedido por el sistema será absorbido por el entorno y por lo tanto la E total del universo permanecerá constante (según lo expresó Lavoisier: "Nada se pierde, todo se transforma").

Los procesos irreversibles y la energía libre

Para analizar los procesos que ocurren en el organismo humano en particular y debido a que todas las transformaciones ocurren a presión y temperatura constantes, la función de estado que se utiliza como **criterio de espontaneidad**, (es decir que nos indica en qué sentido es posible que ocurra una reacción) se llama **energía libre** y se simboliza mediante la letra G. La deducción de la misma escapa a los fines de este libro, pero enunciaremos algunas de sus propiedades que nos servirán para entender los procesos metabólicos.

- Todos los procesos ocurren con un cambio de su energía libre, al que llamaremos ΔG .

- El criterio de ΔG es aplicable tanto a procesos físicos (expansiones o compresiones de gases, difusión de iones, caída de cuerpos, etc.) como a procesos químicos (reacciones). De hecho, el potencial químico μ , que se verá más adelante, no es más que la energía libre asociada a un mol de sustancia para sistemas de más de un componente.

- Cuando el sistema está en equilibrio, ΔG es igual a cero ($\Delta G = 0$).

- Los procesos espontáneos están asociados a una disminución de la energía libre. Si ΔG es menor que cero ($\Delta G < 0$) entonces el proceso ocurre en forma espontánea.

En nuestro ejemplo de la piedra, la caída tiene un ΔG menor que cero, la "ascensión" tendrá un ΔG mayor que cero (no ocurre espontáneamente).

La piedra en el suelo tendrá un ΔG igual a cero (estará en equilibrio).

Para una reacción química ΔG es igual a la diferencia entre la G de los productos y la G de los reactivos.

$$\Delta G = G_{\text{productos}} - G_{\text{reactivos}}$$

Si $\Delta G < 0$ entonces el proceso es **exergónico** (se libera energía).

Si $\Delta G > 0$ entonces el proceso es **endergónico** (ocurre con consumo de energía) y solo tendrá lugar si se le suministra energía desde otra fuente.

Bioenergética

Todos los organismos vivos, sean poco o muy avanzados en la escala evolutiva, son sistemas dedicados a transformar materia y energía. Mediante esta transformación los organismos, por un lado construyen y mantienen su propia estructura y por otro lado realizan una serie de funciones que les son propias (se mueven, sintetizan y secretan sustancias, se reproducen). La lógica de la estructura y funciones de los organismos vivos en general y del hombre en particular puede ser interpretada sobre bases puramente físicas y químicas.

Hay organismos que pueden vivir exclusivamente de la energía y materiales que le proporciona el medio ambiente inanimado. Son organismos **autótrofos**. Ejemplo de esto son los vegetales, que obtienen el carbono para sus macromoléculas directamente del CO_2 del aire y la energía directamente del sol, transformándola en energía química utilizable, mediante el proceso de fotosíntesis.

Otro gran grupo de organismos, los **heterótrofos**, a los cuales pertenece el hombre, requieren para vivir moléculas que hayan sido producidas por otros organismos vivos. Lo que hacemos los organismos heterótrofos es transformar la energía química contenida en los alimentos, mediante una serie de reacciones que implican la oxidación gradual de sus componentes, en formas de energía inmediatamente utilizable (trabajo mecánico, trabajo eléctrico etc.) o nuevamente en energía química almacenable.

En general los componentes de los alimentos (hidratos de carbono, grasas y proteínas en su ma-

yor parte) sirven para dos fines: dan las bases de sustentación para la biosíntesis de macromoléculas y proporcionan energía por oxidación.

Gran parte de las reacciones que ocurren en estos procesos son espontáneas, es decir tienen un $\Delta G < 0$. Sin embargo hay muchas otras reacciones, necesarias para el metabolismo que no ocurren espontáneamente, tienen un $\Delta G > 0$, pero ocurren de todas formas. ¿Es entonces el hombre un sistema que viola los principios de la Termodinámica? No, y veremos por qué.

Tomemos el ejemplo de la glucólisis (fig 2-3), que es la oxidación de la glucosa en el organismo.

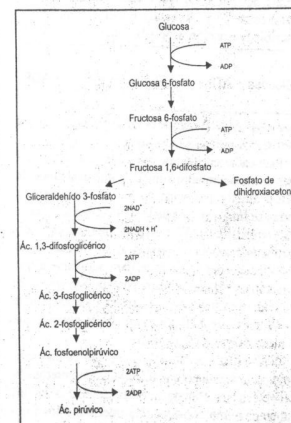


Fig. 2-3. Glucólisis.

En la ruptura de la glucosa (una molécula de 6 átomos de carbono) a dos moléculas de ácido pirúvico (de tres átomos de carbono cada una) se hallan involucradas 9 etapas. En algunas se consume ATP y en otras se sintetiza ATP. La primera etapa de esta cadena implica la reacción:



Ésta tiene un $\Delta G = 13.4 \text{ kJ/mol} > 0$ por lo tanto no es espontánea, y se le debe dar energía para que ocurra. Esta energía se suministra acoplando otra reacción que sí sea espontánea, es decir que al ocurrir libere energía o lo que es lo mismo, una reacción en la que G producto $< G$ reactivo y por lo tanto tenga $\Delta G < 0$.

De hecho la reacción (1) ocurre acoplada con:



que tiene un valor de $\Delta G < 0$ (el valor exacto depende del pH y los iones metálicos presentes y varía entre -25 y -40 kJ/mol). Finalmente podemos escribir la reacción acoplada como:



que tiene $\Delta G < 0$ porque el saldo de energía de las dos reacciones acopladas sigue siendo negativo.

Para cada reacción de esta cadena se puede hacer un razonamiento similar al que acabamos de hacer. En algunas etapas el ATP se consume y en otras se sintetiza. Se puede además deducir que si la hidrólisis del ATP a ADP es una reacción termodinámicamente espontánea, su síntesis no lo es y para tener lugar necesitará acoplarse a una reacción en la que se libere energía. Sin embargo, en toda esta trayectoria existe una ganancia neta de 2 moles de ATP por cada mol de glucosa que se metaboliza a ácido pirúvico.

Todo lo que acabamos de explicar es un ejemplo de la forma en que un organismo heterótrofo aprovecha la energía química contenida en los alimentos que consume. No interesa, a los fines de este libro, calcular y conocer el balance de energía para todos y cada uno de los procesos involucrados en el metabolismo. Lo importante es comprender el concepto que llevan implícito los ejemplos que vimos. Cómo la termodinámica y sus principios explican la capacidad del "sistema hombre" de usar, transformar y almacenar la energía que hace posible la vida.

EL RENDIMIENTO DE UN PROCESO IRREVERSIBLE
El ATP es una de las moléculas almacenadoras por excelencia de la energía química en los organismos

vivos. La glucólisis es una trayectoria metabólica con bajo rendimiento porque son pocas las moléculas de ATP que se producen. Si el sistema carece de oxígeno, el ácido pirúvico se oxidará a ácido láctico como producto final de la cadena y éste se descargará en la célula. Si el sistema tiene oxígeno, entonces se lo emplea para la degradación de ácido pirúvico a CO_2 y H_2O por los caminos conocidos como ciclo de Krebs y cadena respiratoria celular. En estos procesos el número neto de moléculas de ATP sintetizadas es mucho mayor y por ende el rendimiento del proceso es mayor. ¿Qué entendemos aquí por rendimiento? El rendimiento nos habla de la eficiencia del proceso en términos de cuánta es la energía que se puede obtener de dicho proceso y que, a su vez, puede ser almacenada para ser utilizada cuando se requiera. **Cuanto más irreversible es un proceso, menos eficiente resulta.**

Por ejemplo, la combustión de glucosa en aire (no en el organismo), es una reacción en un solo paso, que libera gran cantidad de energía.



Sin embargo, esta energía se libera en su gran mayoría en forma de calor que se disipa en el medio. Este calor no puede ser almacenado para ser empleado en otro proceso. En consecuencia, la reacción es altamente irreversible, porque el calor no puede volver espontáneamente al sistema. A lo largo de millones de años de evolución, el organismo humano ha logrado transformar esta combustión en un camino de varias etapas (las trayectorias metabólicas). La sumatoria de etapas con reacciones acopladas de las que hablamos antes hace que el proceso sea menos irreversible o, lo que es lo mismo, más eficiente, con mayor rendimiento. El rendimiento de un proceso, en consecuencia, estará definido por el cociente entre la energía liberada por los reactivos y la energía útil obtenida, ya sea en forma directa como trabajo mecánico o como energía química almacenada en los productos. El valor del rendimiento será siempre menor que uno porque al no ser las reacciones metabólicas procesos totalmente reversibles, una parte sigue disipándose como calor.

Las limitaciones de la termodinámica y el porqué de las enzimas

Volvamos a nuestro ejemplo de la glucólisis. Dijimos antes que la primera etapa, el pasaje de glucosa a glucosa 6-fosfato,



era termodinámicamente desfavorable ($\Delta G > 0$) y por ende no sucedía espontáneamente, hacía falta acoplarla otra reacción. Este acoplamiento no ocurriría si no existiera la enzima glucocinasa. Se dice que la reacción inicial es una reacción termodinámicamente regulada debido a que por sí misma no tendría lugar y se debe suministrar energía de una fuente externa (el ATP). Este suministro está mediado por una enzima.

Hay otras reacciones en las que el valor global de ΔG es negativo y desde el punto de vista termodinámico ocurren espontáneamente. Sin embargo tienen lugar en períodos demasiado largos. La Termodinámica no permite predecir nada sobre el tiempo que tarda en ocurrir un proceso. En este caso son otra vez las enzimas las responsables de acelerar enormemente la velocidad de la reacción. Son reacciones cinéticamente reguladas. Como ejemplo podemos tomar la misma reacción de la que hablamos antes pero ahora acoplada (como ya sabemos que realmente ocurre):



Como ya señalamos varias veces, tiene un $\Delta G < 0$, pero ocurriría muy lentamente si no fuera por la glucocinasa. Entonces la enzima cumple en este caso dos funciones, acopla una reacción termodinámicamente favorable a otra que no lo es y aumenta la velocidad de la reacción global para que ocurra en tiempos compatibles con la vida.

LOS GRANDES COMPARTIMENTOS DEL ORGANISMO

Hasta ahora hemos visto que, desde el punto de vista termodinámico, puede pensarse al hombre como una máquina capaz de transformar una forma de E en otra.

La segunda idea en la que se apoya este modelo simple del hombre como sistema integrado, es que se lo puede representar como un compartimiento subdividido a su vez en una serie de compartimientos internos (fig. 2-4). El 60% del peso corporal de un individuo está constituido por agua.

Como todo sistema material, el sistema "hombre" tiene límites que lo separan del entorno. Estos límites son las barreras epiteliales: la piel, el epitelio del tracto digestivo, el epitelio del aparato respiratorio y el epitelio del sistema renal. A través de estas barreras el organismo intercambia con el medio agua, sales, gases, calor, etc. Es decir que intercambia materia y energía.

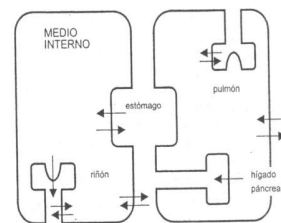


Fig. 2-4. Representación del organismo humano mediante un sistema de compartimientos.

ADENTRO Y AFUERA DEL COMPARTIMIENTO CORPORAL

¿Cuándo una sustancia puede considerarse adentro o afuera del sistema "hombre"? Cuando un hombre transpira es inmediato deducir que el sudor (agua más sales) está fuera del sistema. ¿Qué pasa en el caso de la lengua de alimentos o del fluido urinario? La cosa no es tan clara. En principio el bolo alimenticio formado en la boca y que desciende por el tracto digestivo se mantiene afuera del sistema (ya que el epitelio digestivo es uno de sus límites) y solo se considerará adentro a aquellos nutrientes que atraviesen el epitelio. Lo mismo sería válido para el ultrafiltrado glomerular; la orina estará definitivamente afuera una vez almacenada en la vejiga, ya que a esta altura no cambia su composición, por lo que no puede reabsorberse nada de ella.

Las divisiones del compartimiento corporal

El compartimiento corporal (fig. 2-5) puede a su vez ser dividido en los dos grandes compartimientos que nombramos en la introducción de este capítulo y que difieren en sus características:

a) El compartimiento **intracelular** (IC) que representa el 40% del peso corporal total (PCT) y que por lo tanto contiene la mayor parte del agua corporal total. Sus límites son las membranas celulares.

b) El compartimiento **extracelular** (EC), que representa el 20% del PCT. Este a su vez puede subdividirse en otros dos compartimientos:

i) El compartimiento **intravascular** (IV), formado por todo el líquido extracelular del interior del árbol vascular (plasma). Constituye el 5% del PCT y su límite es el endotelio capilar.

ii) El compartimiento **intersticial** (IN), que está constituido por el líquido que se encuentra fuera del árbol vascular, entre las células, y cuyos límites son, por un lado el endotelio capilar y por el otro la cara externa de la membrana celular. Representa al 15% del PCT.

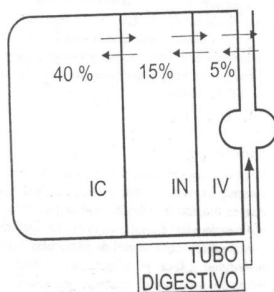


Fig. 2-5. Compartimientos intracelular, intersticial e intravascular.

Cabe recordar que estos son compartimientos acuosos, ya que el agua es, en todos, el componente mayoritario.

¿LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS ESTÁN EN SERIE?

Según el esquema de esta página, los nutrientes entrarían primero al IV luego al IN y por último al IC. Esto no necesariamente es así. El lector no debe perder de vista que estamos buscando una simplificación esquemática para mejor entender el complejo sistema "hombre". Veamos un ejemplo: Una molécula de glucosa que es absorbida en el intestino no ingresa inicialmente al compartimiento intracelular (la célula epitelial intestinal) y de allí pasa al intersticio del tubo digestivo para luego entrar en el compartimiento vascular. Finalmente, canalizada por la circulación, llegará a la célula que utilizará a esta fuente energética. La glucosa entrará, nuevamente, al compartimiento intracelular.

El compartimiento transcelular

El **compartimiento transcelular** se diferencia del compartimiento intersticial por estar separado del plasma no solamente por las paredes vasculares sino también por una capa continua de células epiteliales. Ejemplos de compartimiento transcelular son: el líquido cefalorraquídeo, el líquido pleural, el líquido sinovial, los fluidos intraoculares, etc. Los distintos líquidos transcelulares presentan composiciones muy variadas, adaptadas a sus respectivas funciones y por ello se diferencian netamente del líquido intersticial que, en general, presenta una composición homogénea.

Las distintas formas de expresar la concentración

Dijimos antes que los distintos compartimientos corporales son acuosos, ya que el componente mayoritario es el agua. Pero además hay otras sustancias en menor proporción por lo general en solución con el agua (cuadro 2-1). Estas soluciones acuosas son sistemas homogéneos donde las distintas sustancias, denominadas solutos, se encuentran disueltas en el solvente agua.

SOLUCIONES VERDADERAS, SOLUCIONES COLOIDALES Y DISPERSIONES GROSERAS (SUSPENSIONES)

Así como definimos a las soluciones verdaderas como sistemas homogéneos (una sola fase), las dispersiones gruesas son sistemas heterogéneos, de dos

◆ Cuadro 2-1: Clasificación de las sustancias presentes en el compartimiento corporal

	Ejemplo	Diámetro de las partículas (nm)	Estabilidad
Suspensión gruesa	Globulo rojo	>100	Escasa (sedimentan) se separa en dos fases: plasma y glóbulos
Suspensión coloidal	Proteínas	1 a 100	Regular (precipitan) no sedimentan espontáneamente
Solución	K ⁺ , Na ⁺ , Cl ⁻	<1	Buena Se necesita un método muy drástico para separar (ej. destilación)

fases, donde la interfase está nítidamente definida. Las suspensiones coloidales se encuentran en una situación intermedia, en la cual la interfase, aunque poco definida juega, sin embargo, un papel fundamental.

La relación entre la cantidad de soluto y la cantidad de solvente es una magnitud denominada **concentración** de la solución. Existen distintas formas de expresar una misma concentración de soluto en una determinada solución. Es importante que el futuro médico pueda manejar estas diferentes formas y conocer su interconversión. Muchas veces de eso depende la buena interpretación de los datos que permiten evaluar el estado de un paciente.

En general:

$$\text{concentración} = \frac{\text{masa}}{\text{volumen}}$$

La masa (m) es la del soluto y el volumen (v) puede ser del solvente o de la solución. Si la solución es muy diluida, es decir tiene muy poca cantidad de soluto en relación con la de solvente vale la aproximación

$$\frac{\text{masa}_{\text{solute}}}{\text{volumen}_{\text{solvente}}} \approx \frac{\text{masa}_{\text{solute}}}{\text{volumen}_{\text{solución}}}$$

A continuación veremos cuáles son las diferentes formas de expresar la concentración.

Peso/volumen (p/v)

Indica el peso del soluto disuelto, expresado en gramos (o alguno de sus submúltiplos), dividido el volumen de solución, que puede estar expresado en litros o alguno de sus submúltiplos.

Ejemplo: la concentración de glucosa en plasma es aproximadamente igual a 1 gramo de glucosa por cada litro de plasma o, como fórmula:

$$\text{Concentración de glucosa/plasma} = 1 \text{ g/L}$$

Una variante, que se relaciona con esta, es la expresión de la concentración en:

i) % p/v = por ciento peso en volumen y se interpreta como la masa de soluto (en g) por 100 ml de solución.

Ejemplo: una solución de yodo al 2% = 2 g de yodo por cada 100 ml de solución.

ii) ‰ p/v = por mil peso en volumen: es la masa de soluto en g por cada 1.000 ml de solución.

Ejemplo: la "solución fisiológica" es NaCl al 9‰ p/v y se lee: 9 g de NaCl por cada 1.000 ml de solución.

Muy raramente se expresa la concentración en % p/p = por ciento peso en peso. O sea la masa de soluto en g por cada 100 g de solución.

Molaridad (M)

Hay algunas propiedades de las soluciones donde es más importante conocer el número de partículas que los gramos representan, que la cantidad de gramos disueltos, es decir, el número de partículas disueltas en la solución.

La molaridad expresa el número de moles disueltos en 1 litro de solución.

Pero ¿qué es un mol? Estrictamente:

- 1 mol es la masa del número de Avogadro de moléculas, expresada en g, es decir lo que pesan (en gramos) $6,02 \times 10^{23}$ moléculas para una sustancia dada (p. ej.: 1 mol de $H_2O = 18$ g, 1 mol de $NaCl = 58,5$ g, son distintas masas pero ambos contienen $6,02 \times 10^{23}$ moléculas).

También puede definirse como:

- 1 mol es igual al PM (peso molecular) de la sustancia expresado en gramos. (Ej.: $PM\ H_2O = PM\ O + 2\ PM\ H = 16 + 2 \times 1 = 18$, entonces 1 mol H_2O pesa 18 g).

Sin embargo, y por extensión se ha dado en denominar mol a una porción de sustancia que contenga $6,02 \times 10^{23}$ partículas elementales de cualquier clase. Entonces se puede hablar de:

- 1 mol de moléculas (p.ej. 1 mol de $KCl = 6,02 \times 10^{23}$ moléculas de KCl)
- 1 mol de iones (p.ej. 1 mol de $Na^+ = 6,02 \times 10^{23}$ iones Na^+)
- 1 mol de electrones

Ejemplo: una solución de $CaCl_2$ 1 molar (1M) indica que la solución contiene 1 mol de $CaCl_2$ por cada litro de solución o, de otra forma, 1M $CaCl_2 = 1$ mol $CaCl_2$ /l = 1 mol $CaCl_2$ /1.000 ml.

Molalidad (m)

Expresa el número de moles de soluto pero ahora por kg. de solvente. Ejemplo: solución 1 molar $KCl = 1$ mol KCl /1.000 g de solvente.

MOLALIDAD O MOLALIDAD?

El uso de la molalidad como forma de expresar la concentración se hace imprescindible en algunos casos para soluciones muy concentradas (donde la cantidad de soluto es grande), ya que el "lugar" que éste ocupará en la solución será un porcentaje elevado del total. En las cantidades que se manejan en los sistemas biológicos en general, las cantidades de

soluto son pequeñas y el solvente por excelencia es el agua (recuérdese que la densidad del agua es igual a 1g/ml por lo tanto 1000 g = 1000 ml) entonces la molaridad y la molalidad son prácticamente iguales y el error que se comete en la aproximación es menor al 1%.

Normalidad (N)

Indica el número de equivalentes de soluto por litro de solución.

¿Qué es un equivalente? En el caso de soluciones donde los solutos son sustancias electrolíticas, es decir sustancias que se separan en iones (cationes, los positivos y aniones, los negativos) al disolverse en agua, es conveniente expresar la concentración en forma tal que esta nos diga algo sobre la capacidad de combinación de la sustancia con otras especies electrolíticas. Al igual que en el caso del mol (que era nuestro referente en las soluciones molares) se puede definir al equivalente de más de una forma:

Se define como **equivalente gramo** al peso atómico (PA) del ion, expresado en gramos, dividido por la valencia. En fórmula:

$$Eq = \frac{PA_{ion}}{valencia} = \frac{masa_{mol}}{valencia}$$

Se llama equivalente de un ion dado a la cantidad de masa de ese ion que contienen 1 mol de cargas eléctricas elementales, es decir $6,02 \times 10^{23}$. La carga eléctrica elemental es igual, en valor absoluto, a la del electrón pero puede tener signo positivo.

Ya que en alguna bibliografía se suele hablar de peso equivalente (Peq) en lugar de equivalente gramo, vale aclarar que se definen de la misma forma. Para los iones cuya valencia es 1, el Peq es igual al P atómico (PA) expresado en gramos.

Ejemplo: El peso atómico del Na^+ es 23, su valencia 1, luego un equivalente gramo de Na^+ son 23 g de esta sustancia. En el caso del Ca^{2+} el peso atómico es 40, la valencia 2, luego un equivalente gramo de calcio son 20 g. Una solución que contenga 23 g de Na^+ o 20 g de Ca^{2+} por litro contiene entonces 1 equivalente/litro de estos iones y se le llama solución 1N (1 normal).

LOS IONES, LA VALENCIA Y EL NÚMERO**DE OXIDACIÓN**

Los iones provienen de átomos que han ganado (aniones) o perdido (cationes) electrones en una reacción de óxido-reducción. Cuando hablamos de iones estamos refiriéndonos a especies que forman uniones electrostáticas, es decir electrolitos. Son especies estables porque le confieren al átomo del que provienen la configuración electrónica de un gas noble, es decir 8 electrones en su último nivel energético. Un ion monovalente será aquel que haya ganado (anión) o perdido (catión) 1 electrón, uno divalente será el que haya ganado o perdido 2 electrones, etc.

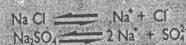
La valencia es el número de electrones que un átomo debe ganar, perder o compartir para cumplir la regla del octeto, es decir para llegar a tener 8 electrones en la última órbita.

A veces suele confundirse la valencia con el número de oxidación. No daremos aquí una definición exhaustiva sino operativa de este último. En el caso de las partículas iónicas el número de oxidación considera la valencia pero incluyendo su signo, nos indica si los electrones han sido perdidos o ganados por una especie dada. Si el número de oxidación es -1 estaremos hablando de un anión monovalente y si el número de oxidación es +1 estaremos hablando de un catión monovalente.

Sustancias electrolíticas y no electrolíticas

Se denominan electrolitos a aquellas sustancias formadas por aniones (iones negativos) y cationes (iones positivos) unidos entre sí por fuerzas electrostáticas y que se disocian al entrar en solución acuosa. La disociación es la separación de los iones de diferente carga por ruptura de las uniones electrostáticas. Las partículas que resultan (los iones) pueden estar constituidos por uno o más átomos y siempre tienen carga eléctrica neta. Todo lo anterior constituye la base de la teoría de Arrhenius planteada en 1887 para poder explicar las propiedades de ciertas sustancias en solución.

Ejemplo:



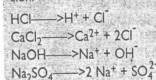
Una solución electrolítica es obviamente la que contiene electrolitos en solución. Los electrolitos pueden disociarse total o parcialmente al entrar en solución, lo que está expresado por el grado de disociación (α).

α = número de moléculas disociadas/número de moléculas totales en solución.

El grado de disociación varía entre 0 (si no existe disociación) y 1 (si la disociación es total). Y según sea el valor del mismo los electrolitos pueden clasificarse en fuertes o débiles.

Los electrolitos fuertes se disocian completamente y los denominados débiles se disocian en rflujo menor proporción. Estos últimos son de importancia ya que su grado de disociación, variable de acuerdo al medio de disolución, puede tener importancia fisiológica (lo veremos al estudiar los "buffers" o sustancias reguladoras).

Las sales (cloruro de sodio, cloruro de potasio etc.) y los ácidos y bases (por ej. ácido clorhídrico, ácido acético, hidróxido de sodio) son sustancias electrolíticas típicas. Veamos algunos ejemplos de disociación:



Las proteínas en solución también poseen propiedades de electrolitos. En este caso la disociación se produce a nivel de ciertos grupos en la superficie de la molécula, lo que hace que aparezcan varias cargas, positivas y negativas. Trataremos este punto "in extenso" más adelante.

Osmolaridad

Muchas veces (en particular en medicina) es conveniente expresar la concentración de una solución en función del número total de partículas (y no de moléculas) disueltas en la misma. Definiremos al **osmol** como un **mol de partículas**. La **osmolaridad** indica el número de osmoles de soluto por cada litro de solución. Una solución es 1 osmolar (1 OsM) cuando contiene un osmol de soluto por cada litro de solución. En los casos en que el soluto es una molécula no electrolítica, es decir que no se disocia en iones, la cantidad de osmoles coincide con la cantidad de moles, por lo

tanto la osmolaridad coincide con la molaridad. Pero si el soluto se disocia al entrar en contacto con el solvente en un número i de partículas, por cada mol de soluto tendremos una cierta cantidad de osmoles, que dependerá del tipo de soluto. El coeficiente i se denomina coeficiente de Van't Hoff. Por lo expuesto podemos definir

número de osmoles = número de moles $\cdot i$

y además

osmolaridad = molaridad $\cdot i$

donde i indica el número de partículas en que se disocia una molécula dada.

Ejemplos:

• Una solución 1 molar de glucosa será igual a una solución 1 osmolar de glucosa, porque la glucosa es un soluto no iónico.

1M glu = 1 Osm glu = 1 osmol glucosa/L de solución

• Una solución 1 molar de KCl será igual a una solución 2 osmolar de KCl porque en agua el KCl se disocia en un ion K^+ más un ion Cl^- (dos partículas).

1 M KCl = 2 Osm = 2 osmoles/L de solución

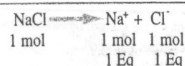
• Una solución 1 molar de $CaCl_2$ será igual a una solución 3 osmolar porque en agua el $CaCl_2$ se disocia en un ion Ca^{2+} y dos iones Cl^- (tres partículas).

1M $CaCl_2$ = 3 Osm = 3 osmoles/L de solución

¿Cómo se relacionan molaridad y normalidad? El principio de electroneutralidad

Es muy útil, para poder interconvertir la molaridad y la normalidad, entender estequiométricamente cómo se relacionan los moles con los equivalentes. Para esto veamos dos ejemplos:

1) Tenemos una solución 1M NaCl (1 mol NaCl/L solución). En agua esta especie se disocia en los iones Na^+ y Cl^- es decir:



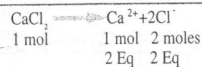
Dado que los iones Na^+ y Cl^- son monovalentes, 1 mol de iones contiene 1 mol de cargas.

Además el Pat (g) = Peq, por lo tanto, en ambos casos

$$1 \text{ mol} = 1 \text{ Eq}$$

Por lo tanto una solución que tiene 1 mol/l de Na^+ también tiene 1 Eq/l de Na^+ , y lo mismo pasa con el Cl^- . Nótese que en este caso la cantidad de moles de catión y anión son iguales y la cantidad de Eq de catión y anión también son iguales.

2) Tomemos ahora una solución 1 M $CaCl_2$ (1 mol $CaCl_2$ /l Sc), en este caso también la especie se disocia en agua, pero en un ion divalente (Ca^{2+}) y dos iones monovalentes (los dos Cl^-). Por las distintas definiciones vistas:



Como el ion Ca^{2+} es divalente cada mol de sustancia contiene dos moles de cargas elementales, o lo que es lo mismo, 2 equivalentes.

Por otro lado, 1 mol Ca^{2+} contiene 40 g de Ca^{2+} = Pat Ca^{2+} (g)

Peq Ca^{2+} = Pat Ca^{2+} / 2 = 40 g / 2 = 20 g
Sabemos que 1 Eq Ca^{2+} contiene 20 g de Ca^{2+} = Peq Ca^{2+}

Analizándolo de las dos formas llegamos a 1 mol Ca^{2+} = 2 Eq Ca^{2+}

Para el Cl^- igual que antes 1 mol = 1 Eq, por lo tanto 2 moles = 2 Eq

Nótese que en este caso la cantidad de moles de catión y anión son distintos mientras que la cantidad de Eq de catión y anión siguen siendo iguales.

Lo que vimos antes puede resumirse en:

Número de Eq = Número de moles $\cdot$ valencia

Si dividimos ambos miembros por la unidad de volumen (1 litro) resulta:

$$N = M \cdot \text{valencia}$$

La otra cosa que hemos remarcado en estos ejemplos es que en una solución de electrolitos el

número de Eq de los cationes es siempre igual al número de Eq de los aniones, este es el enunciado del Principio de electroneutralidad que nos dice que las soluciones electrolíticas son eléctricamente neutras ya que tienen el mismo número de cargas positivas y negativas.

Composición de los distintos compartimentos líquidos del organismo

Volvamos ahora a los distintos compartimentos del organismo. Ya conocemos las distintas formas de expresar la concentración de las sustancias que encontraremos disueltas en el agua corporal. Por lo tanto podemos empezar a ver cómo está compuesto cada uno de aquellos.

El compartimiento vascular

Está contenido en los vasos sanguíneos y las cavidades cardíacas (fig. 2-6). Los elementos figurados de la sangre (glóbulos rojos, blancos y

plaquetas) ocupan alrededor del 40 - 45% del volumen sanguíneo en un hombre sano adulto. El resto se llama plasma, y es estrictamente este componente lo que constituye el compartimiento vascular (llamado plasmático por algunos autores) ya que los elementos figurados son células y como tales forman parte del compartimiento intracelular.

El principal componente del plasma es el agua, en la cual se encuentran suspendidas o disueltas una gran cantidad de sustancias que pueden clasificarse en:

Macromoléculas: son proteínas y lípidos de alto PM como por ej. albúmina (40 g/L), globulinas (30 g/L) que ocupan alrededor del 7% del volumen plasmático y no forman soluciones propiamente dichas con el agua.

Pequeños solutos: pueden ser neutros, como la urea (0.30 g/L) y la glucosa (0.90 g/L) o iónicos, que provienen de la disociación de diferentes electrolitos en la solución acuosa (Na^+ , Cl^- , etcétera).

COMPONENTES MAYORITARIOS DE LA SANGRE *			
SANGRE TOTAL 100% DEL VOLUMEN	PLASMA 55% DEL VOLUMEN	g/L de plasma	Tamaño molecular en ángstroms (10^{-10} m)
		AGUA	2
		ELECTRÓLITOS	3
		Pequeñas moléculas:	
		UREA	0,3 5-10
		GLUCOSA	0,9 5-10
		PROTEÍNAS	70 100
	ELEMENTOS FIGURADOS 45% DEL VOLUMEN	CÉLULAS EN SUSPENSIÓN	10 ⁵

* Los datos corresponden a los valores medios normales de un hombre adulto sano. El porcentaje de elementos figurados puede variar y está dado por el valor de hematocrito de cada individuo. Como consecuencia también variará el porcentaje de plasma.

Fig. 2-6. Composición cualitativa del compartimiento vascular.

El compartimiento intersticial

El líquido del intersticio es similar, en su composición, al plasma sanguíneo, salvo por la concentración de proteínas que en este caso están prácticamente ausentes. Este hecho se debe a que la pared vascular es impermeable al límite entre ambos compartimientos para pasar al intersticio. La concentración en electrolitos del líquido intersticial es muy similar a la del plasma pero no idéntica. La distribución asimétrica de proteínas, que son moléculas con carga neta al pH sanguíneo, genera también una distribución asimétrica de iones, conocida como **equilibrio Donnan**, y que se verá en el capítulo 5.

El compartimiento intracelular

Este compartimiento está integrado por la suma de los volúmenes de todas las células del organismo. Su composición es muy compleja dada la existencia, en el interior celular, de un alto grado de organización estructural.

Para los compartimientos vascular e intersticial la descripción de su composición en términos de solución acuosa es fácilmente aplicable. Para el compartimiento intracelular, en cambio, se ha usado con frecuencia el concepto de gel. Un gel se forma por la asociación de moléculas proteicas en redes de alta densidad que "atrapan" el agua en su interior, lo que explica el cambio de las propiedades fisicoquímicas del sistema.

La definición del estado del interior celular es aún hoy motivo de polémica. Podemos sí decir que es una estructura compleja donde las transformaciones sol-gel y gel-sol (formación y disociación de redes proteicas) son frecuentes. Esto se asocia a la existencia de redes de microtúbulos y microfilamentos que, junto a las numerosas subestructuras intracelulares hacen difícil aceptar al citoplasma como una "solución acuosa diluida" rodeada por la membrana celular. Sin embargo, y con fines operativos, se puede calcular la concentración de ciertos elementos "como si" formaran parte de una solución simple. Hechas estas salvedades, digamos que el compartimiento intracelular posee una composición netamente diferenciada del compartimiento extracelular. Una diferencia fundamental se observa a nivel de la composición iónica.

¿QUÉ ES UN GEL?

Desde el punto de vista fisicoquímico los geles son sistemas que resultan de calentar una solución de proteínas en concentración adecuada (gelatina, por ejemplo) y luego dejarla enfriar. Se observa que al disminuir la temperatura aumenta la viscosidad del sistema y que este adquiere finalmente una apariencia semi-sólida y de consistencia más o menos elástica. Las sustancias dispersas y la cantidad de agua son iguales a las iniciales y el volumen primitivo también se mantiene.

Concentración iónica de los compartimientos líquidos del organismo

Los electrolitos juegan un papel central en la mayoría de los procesos fisiológicos. Dada su importancia, los estudiaremos en detalle en los capítulos 3 y 5. Recordemos que son sustancias que en solución presentan carga eléctrica neta, positiva o negativa. Vimos antes que la concentración de estas especies se expresa en Eq/L, pero como las cantidades de electrolitos en los líquidos biológicos son relativamente pequeñas, en la práctica se usa un submúltiplo de esa unidad, los miliequivalentes/litro (mEq/L).

La concentración en electrolitos es ligera o francamente distinta en los diferentes compartimientos líquidos del organismo (según cuáles se compare). Además, la composición iónica del compartimiento intracelular varía de un tejido a otro y sólo se conoce de manera aproximada. Sin embargo existen características constantes y diferencias que se presentan sistemáticamente, lo que tiene profundas consecuencias fisiológicas.

Los hechos principales son:

- La concentración en proteínas solubles del compartimiento intersticial es mucho más baja que la de los compartimientos intravascular e intracelular. Las proteínas en solución y al pH sanguíneo, presentan carga eléctrica neta, por lo tanto son electrolitos.
- Las concentraciones de Na^+ y Cl^- son mucho más elevadas en el compartimiento extracelular que en el intracelular.
- La concentración de K^+ es más elevada en el compartimiento intracelular, comparada con la del compartimiento extracelular.

• La concentración de Ca^{2+} es más de mil veces inferior en el compartimiento intracelular que en el extracelular.

• La concentración de PO_4^{3-} intracelular está muy por encima de la observada en los compartimientos extracelulares.

Lo anterior se resume en la figura 2-7 y en el cuadro 2-2.

En el cuadro se ha considerado a las proteínas y los iones unidos a ellas como si formaran parte de la solución. Esto no es estrictamente cierto ya que las proteínas, como se señaló antes, forman en realidad una suspensión coloidal (ver recuadro).

¿Cuál es el porqué de estas diferencias?

• Ya dijimos que la baja concentración de proteínas en el espacio intersticial se debe a que las paredes vasculares son impermeables a ellas.

• La distribución desigual de Na^+ y Ca^{2+} se debe a la existencia de mecanismos activos de transporte en la membrana celular.

• La concentración desigual de K^+ y Cl^- es una consecuencia compleja de la existencia del transporte de Na^+ .

Estudiaremos estos puntos en detalle en los próximos capítulos. Sin embargo puede aclararse a esta altura que los movimientos de iones a tra-

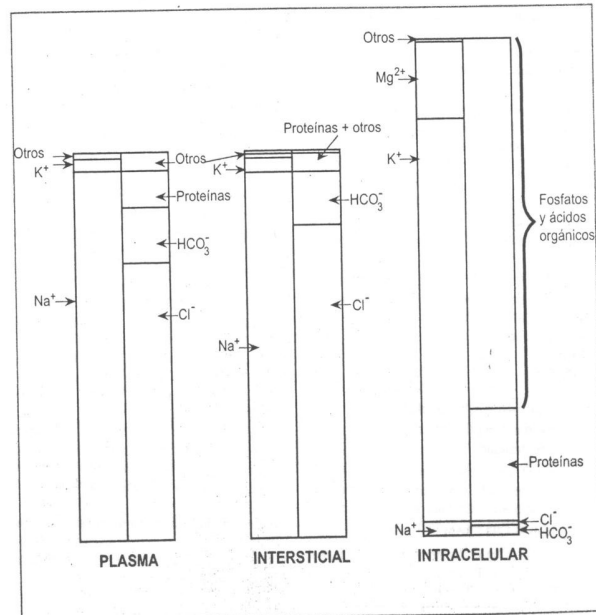


Fig. 2-7. Cuadro comparativo de la composición electrolítica de los compartimientos líquidos del organismo. Las barras representan concentraciones proporcionales en mEq/L.

◆ Cuadro 2-2. Concentración de solutos en los líquidos corporales.

	Plasma mEq/L	Intersticial mEq/L de H ₂ O	Intracelular mEq/L de H ₂ O
Cationes			
Na ⁺	142	145	10
K ⁺	4	4.1	159
Ca ²⁺	2.5	2.4	<1
Mg ²⁺	1	1	40
mEq/L totales	149.5	152.5	209
Aniones			
Cl ⁻	104	117	3
HCO ₃ ⁻	24	27.1	7
Proteínas	14	<0.1	45
Otros	7.5	8.4	154
mEq/L totales	149.5	152.5	209
	mmol/L	mmol/L de H ₂ O	mmol/L de H ₂ O
No electrólitos			
Glucosa	4.7	5.0	
Urea	5.6	6.0	6.0

Adaptado de Best y Taylor, 12va edición.

vés de la membrana (ya sea por mecanismos pasivos o activos) generan una diferencia de potencial eléctrico, lo que hace que el interior celular sea negativo con respecto al exterior. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la suma de las especies positivas es, en cada compartimiento, igual a la suma de las especies negativas (principio de electroneutralidad). En relación con el equilibrio hídrico entre los diversos compartimientos del organismo, será estudiado más adelante.

BALANCE DE AGUA Y SOLUTOS EN EL HOMBRE.

LA HOMEOSTASIS

Hasta ahora describimos al sistema hombre como un conjunto de **compartimientos**, ocupados por un cierto volumen acuoso en que se disuelven diferentes solutos. Vimos que se pueden definir **valores constantes** para gran parte de estos solutos en cada compartimiento.

Aprendimos que los sistemas biológicos pueden describirse como **sistemas en estado esta-**

cionario y que, para que el estado estacionario se mantenga, debe hacerse un gasto de energía, logrando que lo que ingresa al sistema sea igual a lo que sale (o egresa) del mismo. Esto se puede redefinir como un **mantenimiento del balance**. Un hombre adulto (que ha terminado su crecimiento) será sano siempre que pueda mantener el balance entre ingresos y egresos. Este mantenimiento del balance tiene como objetivo mantener el **medio interno** el cual, dentro de ciertos límites, es independiente del medio exterior en que evoluciona el organismo.

Si por ejemplo un hombre ingiere diariamente, en promedio, 150 mEq de Na⁺, en 24 h eliminará la misma cantidad. La ingesta de Na⁺ de un hombre es variable y algunas veces aumenta mucho. Sin embargo si ese hombre toma suficiente agua y sus riñones funcionan bien, la concentración de Na⁺ en el extracelular se mantendrá constante.

Lo mismo ocurre con el balance de agua, si tomamos más agua eliminamos más, principalmente por orina. Y en el caso de una tendencia a la deshidratación (por ejemplo por sudoración profusa) el organismo responde aumentando la in-

gestión de agua y disminuyendo la eliminación urinaria.

Con otros nutrientes, como grasas o hidratos de carbono, el mecanismo es un poco más complicado. El hombre no ha desarrollado evolutivamente sistemas que le permitan **eliminar del organismo** las calorías que ingiere de más. Lo único que puede hacer es **ponerlas afuera del extracelular** acumulándolas como grasas corporales formando parte del tejido adiposo.

De los tres casos citados se deduce que existen mecanismos que intentan mantener constante la composición del medio extracelular. Esto se debe a que el **extracelular es el medio interno**. Las células aisladas no han desarrollado mecanismos eficientes como para mantenerse vivas en el caso en que el medio que las rodea cambie bruscamente su composición. La explicación de este hecho se relaciona con la evolución de los organismos pluricelulares.

En el siglo XIX Claude Bernard señaló que el medio en que vive el hombre no es la atmósfera que lo rodea sino los fluidos tisulares que bañan sus células, introdujo así el concepto de "medio interno", que se caracteriza por su gran estabilidad, a pesar de las variaciones del medio exterior. Esta propiedad es descripta con el nombre propuesto por Cannon: **homeostasis**. La homeostasis es el conjunto de mecanismos fisiológicos encargados de mantener la constancia del medio interno.

Sin embargo, a lo largo del tiempo el término homeostasis ha ido modificando su significado por dos razones principales:

a. porque en algunos casos la constancia del medio interno no es tal, como ocurre por ejemplo con la concentración de las gonadotropinas durante el ciclo menstrual.

b. porque el principio general de los mecanismos de control que intervienen es aplicable no solo a la composición del medio interno sino a muchas otras variables, como presión arterial o temperatura corporal.

Por esta razón, actualmente parece más adecuado referirse a la homeostasis como el conjunto de mecanismos de regulación y control que contribuyen a mantener o adecuar los valores de las variables a las necesidades de las circunstancias, manteniéndolos en cada caso dentro de límites

que permitan la supervivencia del individuo y de la especie.

EL AGUA, SOLVENTE POR EXCELENCIA DE LOS ORGANISMOS VIVOS

Como ya dijimos al comienzo de este capítulo, el agua es el componente mayoritario en los organismos vivos. La vida como la conocemos hoy se ha originado probablemente en el agua y no podría existir sin ella.

La química de los organismos vivos en general y de la célula en particular se basa en las propiedades del agua como solvente, en su capacidad para disolver compuestos iónicos (como el NaCl) y en su incapacidad para solubilizar sustancias no polares como los ácidos grasos.

La estructura del agua y su influencia sobre las propiedades de ésta

¿Qué es lo que hace al agua un solvente tan "especial"? Para comprender las particulares propiedades que caracterizan al agua empezamos por ver cuál es su estructura. El agua está formada por un átomo de oxígeno y dos átomos de hidrógeno unidos entre sí mediante enlaces covalentes. Este tipo de enlace es de alta energía por lo cual es muy difícil romperlo. Además, cabe señalar que la molécula no es lineal sino angular (fig. 2-8). La ubicación en el espacio de las uniones O-H forma un ángulo de 104.5°.

Si bien la **molécula de agua es una estructura neutra**, la diferencia en los valores de electronegatividad de los elementos que la forman hace que los electrones de las uniones se encuentren desplazados hacia el oxígeno, quedando "desnu-

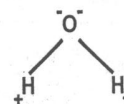


Fig 2-8. Molécula de agua. Las uniones OH se disponen formando un ángulo de 104.5°.

dos" los átomos de hidrógeno. El resultado es una molécula polar, con un polo negativo (el O) y un polo positivo (los dos H), por lo tanto el agua es un **dipolo** (que no debe confundirse con un ion). Esta disposición electrónica de cargas parciales separadas en el espacio posibilita que dos moléculas de agua próximas se atraigan entre sí, el oxígeno de una atraerá a alguno de los hidrógenos de la otra formando lo que se denomina una **unión puente hidrógeno**. Esta unión intermolecular no es tan fuerte, desde el punto de vista energético, como el enlace covalente intramolecular, pero es suficiente para conferirle al agua propiedades físicas extraordinariamente particulares y distintas de otros compuestos del mismo tipo. Si no fuera por los puentes hidrógeno el agua debería tener puntos de fusión y ebullición muchísimo más bajos de los que tiene en realidad, siendo sus valores de -100°C y -80°C respectivamente si no pudiera formar dichos puentes. Sólo alrededor del 15% de estas uniones intermoleculares se rompe al pasar el agua de sólido a líquido (fusión). La mayoría es retenida en el estado líquido y para romper todos los puentes hidrógeno y evaporar el agua se debe entregar gran cantidad de energía, que se absorbe en forma de calor. Por esta causa el **calor de evaporación del agua es muy alto**. La importancia fisiológica de este hecho se analizará un poco más adelante. En el cuadro 2-3 se comparan los valores de energía a los que acabamos de referirnos.

Cuadro 2-3. Valores de energía interna del agua	
Propiedades	Energía (kJ/mol)
Unión covalente O-H	460
Unión puente H	25
Calor de fusión	6
Calor de evaporación	40

Otra de las propiedades físicas del agua que nos interesa particularmente y que también se debe a su estructura dipolar es la constante dieléctrica. La constante dieléctrica de una sustancia puede interpretarse como una medida de la capacidad de dicha sustancia para **mantener separadas** cargas de diferente signo.

Explicamos antes que los electrolitos se encuentran disueltos en el agua en forma de iones. Tomemos por ejemplo el NaCl (sal común de mesa). Para que este se disuelva en el agua debe actuar una fuerza tal que permita romper las uniones electrostáticas que mantenían unidos a los iones Na^+ y Cl^- en el cristal de sal y que a la vez permita mantener a estos iones separados en la solución impidiendo que vuelvan a unirse. Esta función puede ser cumplida por el agua gracias a su estructura de dipolo. El polo negativo de algunas moléculas de agua se unirá al Na^+ y el polo positivo de otras se unirá al Cl^- . El agua actuará entonces como un **dieléctrico**.

Sin embargo, existen muchas sustancias que no son iónicas y de todas formas son solubles en agua, como por ejemplo alcoholes, cetonas y aldehídos o compuestos que contienen estos grupos como los hidratos de carbono. Nótese que todos los compuestos que nombramos tienen en su molécula oxígeno u oxhidrilos ($-\text{OH}$). Estos compuestos tienen en común una estructura polar. La razón por la cual el agua puede disolver este tipo de compuestos es otra vez su posibilidad de formar puentes de hidrógeno. Los puentes de hidrógeno se formarán entonces con estas estructuras como se muestra en la figura 2-9.

Las sustancias fácilmente solubles en agua se llaman **hidrófilas** y son sustancias polares. Las sustancias que no se disuelven en agua se llaman **hidrófobas** y son no polares. Hay también moléculas como los fosfolípidos que presentan ambas características en su estructura, es decir tienen una parte polar y una no polar. Estas moléculas se denominan **anfífilas** o **anfipáticas** y se orientarán en el agua de manera tal de exponer su parte polar hacia el solvente y su parte no polar hacia otra molécula no polar. Esta posibilidad de orientación espacial de las moléculas anfífilas es la base de muchas estructuras celulares como la membrana plasmática.

Importancia fisiológica del alto calor de evaporación del agua

El compartimiento corporal pierde un cierto volumen de agua pura (sin solutos) por dos vías: la **vía pulmonar** y la **superficie de la piel**.

i) **Vía pulmonar**: un hombre adulto inspira y expira alrededor de 12 veces por minuto un volu-

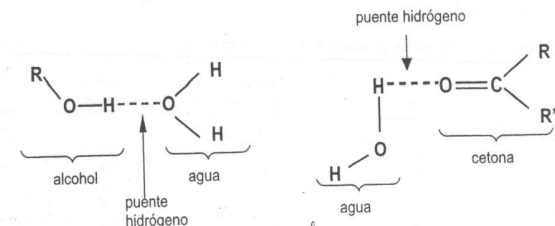


Fig. 2-9. Dos ejemplos de enlace tipo puente hidrógeno.

men de aire de aproximadamente 500 ml. El **aire que entra a los pulmones contiene una cantidad de agua variable** que depende de la humedad ambiente. Recordemos que la presión atmosférica es de 760 milímetros de mercurio (mm de Hg). Cuando el aire está saturado de agua, el vapor representa 35 mm de Hg y se dice que la humedad es del 100%. Si la humedad ambiente es menor que 100% (como ocurre generalmente en un clima moderado) entonces la presión de vapor de agua en el aire es menor que 35 mm de Hg y por lo tanto la cantidad de vapor de agua es menor. El **aire espirado está siempre saturado de vapor de agua** por lo tanto el agua que entra al inspirar es menor que la que sale al espirar.

ii) **Superficie de la piel**: el proceso de pérdida de agua por toda la superficie de la piel se llama **perspiración** y no debe confundirse con la sudoración. Aquella se produce continuamente y a cualquier temperatura ambiente. Es una difusión de agua, que se pierde como vapor, a través de la piel. Evidentemente si la humedad es del 100% no hay evaporación posible. Pero cuanto más seco es el aire que rodea al compartimiento corporal, mayor es la pérdida por perspiración. En la sudoración se pierden agua y sales solo a través de los poros ubicados en los extremos distales de las glándulas sudoríparas.

Los mecanismos de pérdida de agua citados están relacionados con la pérdida de calor. Para que el agua salga debe pasar del estado líquido, como se encuentra en el compartimiento corporal, al estado vapor. Y como se señaló anteriormente (ver tabla) la cantidad de calor que el agua necesita

para este cambio de estado es muy grande, del orden de las 10 kcal/mol (1 cal = 4,18 j). Si consideramos que un hombre adulto pierde en promedio unos 900 ml de agua por día por los mecanismos mencionados (a temperatura ambiente de 20°C y humedad del 50%), esto implica una cantidad de calor igual a 500 kcal diarias.

Cuando cierta masa de agua pierde calor su temperatura disminuye. Todo lo que acabamos de describir es la razón por la cual el hombre puede controlar perfectamente su temperatura corporal. Un estado patológico que lleve a un aumento de ésta (fiebre) determinará, entre otras cosas, mayor pérdida de agua por respiración debido principalmente a la mayor frecuencia respiratoria.

CONCENTRACIÓN DEL ION HIDRÓGENO (pH)

Entre los iones presentes en el plasma (y en las soluciones en general) hay uno con un papel particular y de fundamental importancia: el **hidrógeno**. Dado que está formado por un núcleo constituido por un solo protón y un solo electrón orbital, decir ion hidrógeno es decir un protón. La singularidad de esta partícula es tal que su concentración se expresa con una notación propia. La concentración de protones tiene importancia capital en el equilibrio ácido-base del organismo.

Ácidos y bases

Llamamos **ácido** a toda aquella sustancia que libera (o es dadora) de protones. Así el ácido clorhídrico al disociarse, libera protones.



El proceso es reversible, por eso las flechas en ambos sentidos pero fuertemente desequilibrado hacia la derecha. Es por ello que hablamos de un **ácido fuerte** o fuertemente disociado. En el caso de **ácidos débiles** no sucede lo mismo. Tomemos como ejemplo el ácido acético:



En este caso la reacción es reversible pero con tendencia similar hacia un lado y el otro.

Las **bases** son por definición, aceptores de protones y se dividen también en bases fuertes y débiles. Una **base fuerte** típica es el hidróxido de sodio:



El ion OH^- liberado es un aceptor de protones ya que rápidamente:



La acidez del medio dependerá entonces de la concentración de protones presentes en dicho medio.

El agua puede ser considerada un electrólito débil. Si bien el proceso de ionización del agua es complejo, podemos aceptar en primera aproximación que:



En el agua pura a 25°C, la concentración de H^+ es igual a la de OH^- y se cumple que

$$[\text{H}^+] = [\text{OH}^-] = 10^{-7} \text{ M}$$

Como en un litro hay 55,5 moles de agua se puede calcular que aproximadamente sólo el 0,00000005% de las moléculas está disociado. Decimos que una solución es neutra cuando la

concentración de H^+ es de 10^{-7} M . Solución **ácida** es aquella en que la concentración de H^+ es mayor que $10^{-7} \text{ moles/litro}$. Análogamente una solución **alcalina** tiene una concentración de H^+ menor que 10^{-7} M .

Así como la concentración de una solución tiene diversos modos de expresión (molaridad, normalidad), un modo cómodo de expresar la concentración de las soluciones en lo que hace a sus características de neutralidad, acidez o alcalinidad es referirnos a su concentración en H^+ , o potencial químico del H^+ , o **potencial de hidrogenión**, como pH. Esta concentración se expresa generalmente como:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = -\log [\text{H}^+]$$

o también

$$[\text{H}^+] = 10^{-\text{pH}}$$

es decir, como el logaritmo decimal de la inversa de la concentración de hidrogeniones en moles/litro.

Por ejemplo, si $[\text{H}^+] = 10^{-5} \text{ M}$ entonces:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = \log \left(\frac{1}{10^{-5}} \right) = \log 10^5 = 5$$

Cuanto menor sea el pH, mayor será la acidez. En el cuadro 2-4 se muestran las concentraciones mencionadas antes.

El pH de los compartimentos del organismo es muy estable, siendo el del plasma de aproximadamente 7,4. El metabolismo requiere un pH determinado y estable, ya que la actividad enzimática es dependiente de la concentración de protones. En forma constante se agregan y renuevan H^+ de los compartimentos, lo que tiende a producir desviaciones del pH. El organismo moviliza una serie de mecanismos para lograr la estabilidad de este parámetro. Varias patologías tienen como base, o desencadenan, fallas e insuficiencias en los mecanismos de estabilización del pH (diabetes,

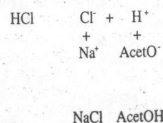
◆ Cuadro 2-4. Concentración de hidrogeniones y acidez

$[\text{H}^+]$	Moles/litro	pH	Solución
10^0	1	0	Fuertemente ácida
10^{-1}	0,1	1	Fuertemente ácida
10^{-3}	0,001	3	Fuertemente ácida
10^{-5}	0,00001	5	Débilmente ácida
10^{-7}	0,0000001	7	Neutra
10^{-9}	0,000000001	9	Débilmente alcalina
10^{-14}	0,00000000000001	14	Fuertemente alcalina

enfermedades respiratorias, renales, ingesta desmesurada de aspirinas, etc.).

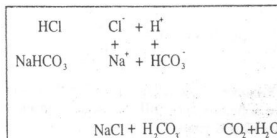
Los mecanismos de regulación del pH. Las soluciones reguladoras

Llamamos soluciones reguladoras ("buffers" o "tampones") a sistemas fisicoquímicos que tienden a evitar las variaciones bruscas de pH en una solución. Tomaremos como ejemplo el sistema formado por una mezcla de acetato de sodio y ácido acético. Si a esta mezcla se le agrega HCl, por el juego de las constantes de disociación los H^+ serán "secuestrados" por los iones acetato y el pH cambiará mucho menos que si agregáramos la misma cantidad de HCl al agua pura. Las reacciones que ocurren en el medio pueden esquematizarse de la siguiente manera:



El largo de las flechas indica el sentido en que las reacciones se producen con más facilidad.

Veamos ahora lo que pasa con un sistema regulador que el organismo utiliza mucho: la mezcla de dióxido de carbono con bicarbonato de sodio. Las reacciones que se producen al agregar HCl se son las que presentamos a continuación:



Es interesante observar que el anión bicarbonato, "secuestrador de protones", se transforma rápidamente en CO_2 más agua.

¿Cuál es el pH de una solución que contiene al sistema regulador bicarbonato?

El ácido carbónico se disocia en:



En el estado de equilibrio (ambas flechas iguales) se cumple que:

$$\frac{(\text{H}^+) \cdot (\text{HCO}_3^-)}{(\text{H}_2\text{CO}_3)} = K_1$$

donde K_1 es la llamada constante de disociación del sistema. Pero el ácido carbónico se transforma casi instantánea y totalmente en anhídrido carbónico más agua lo que nos permite escribir:

$$K = \frac{(\text{H}^+) \cdot (\text{HCO}_3^-)}{p\text{CO}_2}$$

o, lo que es lo mismo

$$(H^+) = \frac{pCO_2}{(HCO_3^-)} \cdot K$$

Aplicando logaritmos a la relación anterior resulta:

$$\frac{1}{\log(H^+)} = \frac{1}{\log K} + \log \frac{(HCO_3^-)}{pCO_2}$$

cuya inversa es

$$\log(H^+) = \log K + \log \frac{pCO_2}{(HCO_3^-)}$$

Recordemos que la expresión $1/\log(H^+)$ es lo que definimos como **pH**. Si además llamamos **pKa** $1/\log K$ resulta:

$$pH = pK + \log \frac{(HCO_3^-)}{pCO_2}$$

Esta ecuación da la relación del pH con el pK y su variación en función de las variaciones de bicarbonato y dióxido de carbono en el medio.

La figura 2-10 nos muestra cómo opera el sistema ácido carbónico-bicarbonato. Es interesante entenderlo, para comprender el funcionamiento de un sistema regulador (buffer).

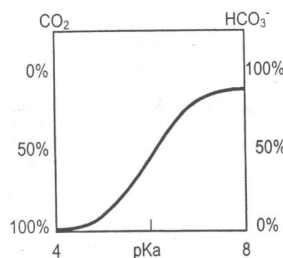


Fig. 2-10. Gráfico del funcionamiento del sistema buffer ácido carbónico-bicarbonato.

Los ejes de ordenadas indican los porcentajes de las dos especies del sistema (CO_2 y HCO_3^-). El eje de abscisas es una escala de pH.

A pH 4 el sistema está 100% bajo la forma de CO_2 . A pH 8 el sistema está 100% como HCO_3^- . Por la ecuación que vimos antes sabemos que cuando ambas especies están presentes con el mismo porcentaje, igual al 50%, el pH es igual al pK. Es en este punto que la capacidad reguladora del sistema es máxima. Esto implica que si una pequeña variación en la concentración de HCO_3^- modifica el pH, puede ser equilibrada por una pequeña variación en la concentración de CO_2 , cumpliéndose también la recíproca. (Obsérvese esto en relación con la forma de la curva de la figura 2-10).

DETERMINACIÓN DEL pH DE UNA SOLUCIÓN

La determinación del pH de una solución se basa en la fórmula de Nernst, que se verá en el capítulo V. Se utiliza para ello un electrodo de pH. El mismo está construido de un material permeable a los protones e impermeable al resto de los iones. Debido a ello se establece entre el interior del electrodo y la solución una diferencia de potencial (DV) dada por:

$$\Delta V = \frac{RT}{F} \ln \frac{(H^+)_{\text{interno}}}{(H^+)_{\text{externo}}}$$

Si conocemos la concentración de H^+ en el interior del electrodo y medimos la diferencia de potencial, podemos calcular la concentración de H^+ en la solución. Para la medida de V el circuito se cierra a través de un electrodo de referencia. En los modernos aparatos de medida del pH ("peachímetros") los dos electrodos están juntos en uno solo (en realidad dos concéntricos) que se sumergen en la solución. La escala está calibrada de manera tal que la lectura se realiza directamente en unidades de pH. El instrumento debe ser periódicamente calibrado con soluciones de pH conocido.

ESTUDIO DE LOS COMPARTIMIENTOS CORPORALES

Al comienzo del capítulo definimos al hombre como una serie de compartimientos acuosos rodeados por membranas. Dijimos también que en

tre estos compartimientos existe un flujo continuo de materia y energía. El estudio de la extensión, composición y velocidad de intercambio entre estos compartimientos es de interés fisiológico y clínico.

Podemos definir a los compartimientos desde un punto de vista físico o químico. Los compartimientos físicos se caracterizan por tener cierto volumen y pueden ser continuos como el compartimiento intravascular o discontinuos, como el compartimiento intracelular. Los compartimientos químicos están caracterizados según su masa y también pueden ser continuos o discontinuos.

Volumen y masa de un compartimiento

Es común que no tengamos acceso directo a la totalidad de un compartimiento y que sólo podamos obtener "una muestra" para conocer su composición. Es por ello que para determinar el volumen o la masa de los mismos se utiliza el método de la dilución. Si agregamos una cierta cantidad de una sustancia a un recipiente de volumen V, al disolverse, la misma alcanza una cierta concentración C.

Si recordamos que:

$$C = \frac{m}{V}$$

es inmediato que

$$V = \frac{m}{C}$$

Es decir que conociendo la masa agregada (m) y la concentración final (C) alcanzada por la sustancia, podemos calcular el volumen (V) del compartimiento.

Los marcadores radiactivos o aquellos cuya concentración puede medirse en forma colorimétrica son los más utilizados para estimar los distintos volúmenes de los compartimientos corporales. Es importante destacar que hemos supuesto que:

1) La sustancia m se distribuye en forma homogénea en todo el compartimiento.

2) No hay "pérdidas" en el sistema. Es decir que la molécula no pasa a otro compartimiento ni es metabolizada o complejada en el mismo.

3) La sustancia no debe ser tóxica.

USO DE LOS RADIOISÓTOPOS PARA DETERMINAR LA MASA O EL VOLUMEN DE UN COMPARTIMIENTO

En el caso de un compartimiento químico la determinación de la masa del mismo se realiza generalmente utilizando el método de la dilución isotópica. Para ello se emplea un isótopo radiactivo de la molécula constituyente del compartimiento estudiado. Un isótopo radiactivo posee las mismas propiedades químicas que el isótopo estable, pero puede ser detectado por su radiactividad. La cantidad de isótopo introducida en el compartimiento (m) se mide en "cuentas por minuto (c.p.m.)". La concentración final alcanzada c se expresa en c.p.m./mg. Luego para el cálculo de la masa (M) del compartimiento aplicamos, como en el caso del volumen, el método de la dilución:

$$C = \frac{m}{M}$$

Luego:

$$M = \frac{m}{C} = \frac{\text{cpm}}{\text{cpm/mg}} = \text{mg}$$

Los isótopos radiactivos son también utilizados para determinar el volumen de un compartimiento. En este caso la concentración final alcanzada se mide en c.p.m./ml. El cálculo del volumen, será entonces:

$$C = \frac{m}{V}$$

$$V = \frac{m}{C} = \frac{\text{cpm}}{\text{cpm/ml}} = \text{ml}$$

Indicadores utilizados para estimar los volúmenes de los distintos compartimientos

Compartimiento corporal total: para estimar este volumen se utilizan indicadores que se distri-

buyen de manera uniforme en todos los compartimientos. Uno de los indicadores más usados es el **agua tritiada**. Como el tritio es un isótopo radioactivo del H y es un emisor β , conociendo la masa inyectada a un paciente se puede determinar la concentración alcanzada, utilizando un contador de radiactividad. Otros indicadores posibles para estimar este compartimiento son el agua deuterada (D_2O) y la antipirina.

Compartimiento extracelular: los indicadores más usados son los sacáridos no metabolizables como la inulina, el manitol y la rafinosa. Estos, al ser inyectados en una vena se distribuyen en el compartimiento plasmático, atraviesan las paredes capilares y se distribuyen también en el compartimiento intersticial sin entrar a las células. Pueden utilizarse también radioisótopos de los iones Na^+ , Cl^- , Br^- y SO_4^{2-} pero por lo general entran a la célula y con su uso se tiende a sobrestimar el volumen del líquido extracelular.

Compartimiento plasmático: como las proteínas plasmáticas prácticamente no atraviesan la pared del capilar, se puede entonces inyectar un colorante que se adhiera a ellas, como el azul de Evans. De esta manera se podrá estimar el volumen plasmático. Si se quiere conocer la volemia del paciente es necesario conocer su hematocrito (proporción de glóbulos y plasma). También se puede utilizar albúmina marcada con yodo radiactivo (^{131}I).

Compartimiento intersticial: como no existe ningún indicador que se pueda inyectar por una vena y que salga inmediatamente de los capilares y se quede en el intersticio, es necesario usar dos indicadores: uno que mida el compartimiento extracelular (compartimiento plasmático + compartimiento intersticial) y otro que mida el compartimiento plasmático. El compartimiento intersticial se calcula por la diferencia entre ambos (extracelular-plasmático).

Compartimiento intracelular: en este caso también es necesario utilizar dos indicadores. Para estimar el volumen de agua intracelular es necesario conocer el volumen total de agua (el cual puede estimarse utilizando agua tritiada) y restarle el volumen extracelular (el cual puede estimarse utilizando inulina).

Variación del volumen de agua corporal total en condiciones no patológicas

El agua constituye entre un 45 y un 75% del peso corporal (cuadro 2-5). Estas variaciones se dan por diferencias en la constitución física, la edad y el sexo del individuo.

Constitución física: los distintos tejidos tienen diferentes contenidos de agua. Por ejemplo en el músculo, el 75 % de su peso es agua, en cambio en el tejido adiposo solo un 10 % es agua. Los obesos tienen por lo tanto un porcentaje de agua (respecto a su peso corporal) menor que otro individuo de su misma edad, sexo y altura, pero de una constitución normal. Esta diferencia se debe al mayor porcentaje de tejido adiposo en el obeso.

Sexo: el porcentaje de agua en la masa corporal de una mujer es menor que en un hombre de su misma edad, altura y peso. Esto se debe a que en la mujer el porcentaje de tejido adiposo es algo mayor que en el hombre.

Edad: los recién nacidos tienen un porcentaje (78%) de agua respecto de su peso superior al de un adulto (60%), y en un anciano este porcentaje disminuye a un 51%. Para ambos sexos el porcentaje del peso corporal constituido por agua disminuye con la edad (cuadro 2-6), lo que se atribuye principalmente a un incremento en el

◆ Cuadro 2-5. Contenido de agua de distintos tejidos corporales

T Tejido	% de agua
Riñón	83
Corazón	79
Pulmón	79
Músculo esquelético	76
Cerebro	75
Piel	72
Hígado	68
Esqueleto	22
Tejido adiposo	10

Skelton H. The storage of water by various tissues of the body. Arch Intern Med 1927; 40: 140-152.

porcentaje de tejido adiposo. Durante el primer año de vida además, se produce una disminución del porcentaje de agua debido a que la masa celular (20% sólidos) crece a una velocidad mayor que el volumen del líquido extracelular.

◆ Cuadro 2-6. Valores de agua corporal total en individuos sanos (como porcentaje del peso corporal)

Edad (años)	Várone	Mujeres
Neonato	80	75
1-5	65	65
10-16	60	60
17-39	60	50
40-59	55	47
> de 60	50	45

Hay RM. Dynamics of body water and electrolytes. En: Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, edited by MH Maxwell and CR Kleeman. New York: McGraw-Hill, 1980 ps. 1-36.

Cinética de compartimientos. Vaciamiento de un compartimiento

En la práctica médica puede ser de importancia determinar la velocidad con la que una sustancia entra o sale de un compartimiento. Para explicitar este punto daremos un ejemplo clínico: El estudio del funcionamiento hepático utilizando bromosulfotaleína. Cuando esta droga es introducida en el lecho vascular su eliminación se produce, casi exclusivamente, a través de su metabolización por el hígado. La prueba consiste en inyectar una cierta cantidad de bromosulfotaleína en la sangre y estudiar la disminución de la concentración de la misma en el plasma en función del tiempo. Si hay una insuficiencia hepática el tiempo de eliminación se alarga.

En el momento de la inyección la droga alcanza (suponiendo que la mezcla es casi instantánea) una concentración C_0 . El hígado elimina de la sangre, en la unidad de tiempo, una fracción de la cantidad total de la droga presente. Esto es lo que llamamos **constante de eliminación o de transferencia k**. Supongamos que su valor es 0,01/minuto. Esto implica que el 1% de la droga es captado por el hígado en 1 minuto. A medida que la cantidad de droga presente en el compartimen-

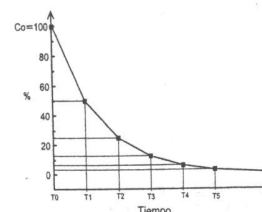


Fig. 2-11. Variación en función del tiempo de la concentración plasmática de la bromosulfotaleína.

to disminuya, también disminuirá la cantidad eliminada, por unidad de tiempo. Sin embargo la fracción eliminada en la unidad de tiempo es constante y caracteriza al proceso.

La figura 2-11 muestra la evolución de la concentración de la bromosulfotaleína (en el plasma) en función del tiempo. La ecuación que describe el fenómeno es:

$$C_t = C_0 e^{-kt}$$

donde C es la concentración al cabo de un tiempo t y e la base de los logaritmos naturales.

La función exponencial se caracteriza por variar fracciones iguales en tiempos iguales. Así, si al cabo de cierto tiempo, que llamaremos **tiempo medio** ($t_{1/2}$) la concentración se reduce al 50%, en un tiempo igual al doble de $t_{1/2}$ la concentración caerá al 25% y así sucesivamente. Si en la ecuación anterior reemplazamos a t por $t_{1/2}$, $C_{t_{1/2}}$ será igual a $C_0/2$ (por definición de $t_{1/2}$), luego:

$$\frac{C_0}{2} = C_0 e^{-kt_{1/2}}$$

Pasando C_0 al primer miembro y simplificando:

$$\frac{1}{2} = e^{-kt_{1/2}}$$

Aplicando logaritmos naturales:

$$\ln \frac{1}{2} = \ln e^{-kt/2}$$

$$\ln \frac{1}{2} = -k \cdot t_{1/2}$$

Ya que el logaritmo de una potencia es igual al exponente por el logaritmo de la base y el $\ln$ de e es 1. Pero además $\ln 1/2 = -0,693$. Entonces:

$$-0,693 = -k \cdot t_{1/2}$$

$$k = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Es decir que si conocemos $t_{1/2}$ podemos calcular fácilmente k , la constante de transferencia.

Pero regresemos una vez más a la ecuación que describe el vaciado de un compartimiento:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

Si aplicamos logaritmos naturales tenemos:

$$\ln C_t = \ln C_0 + \ln (e^{-kt})$$

ya que el logaritmo de un producto es igual a la suma de los logaritmos. Pero, como también sabemos que:

$$\ln e^{-kt} = -kt; \text{ luego } \ln C_t = \ln C_0 - kt$$

Si hacemos:

$$\ln C_t = y; -k = a; t = x, \ln C_0 = b$$

llegamos a una expresión del tipo:

$$y = ax + b$$

que es la ecuación de una recta. O sea que el logaritmo de la concentración de la droga en el compartimiento es una función lineal del tiempo, como muestra la figura 2-12.

Regresemos ahora a nuestra prueba de eliminación de la bromosulfotaleína. ¿Cómo se informa al médico su resultado? Generalmente se le da el valor de $t_{1/2}$. A menudo se informa el valor de k . Pero ¿cómo se determinan experimentalmente estos valores? Primero se inyecta la droga en una vena del codo derecho y luego se toman muestras, a ciertos intervalos, de una vena del codo del brazo izquierdo. En principio es suficiente graficar los valores del logaritmo de la concentración observada en función del tiempo. Como la relación es lineal, fácilmente se puede determinar $t_{1/2}$, el tiempo necesario para que C caiga la mitad. Lo útil de la función lineal es que puede ser determinada con 3 o 4 puntos, lo cual simplifica la operación.

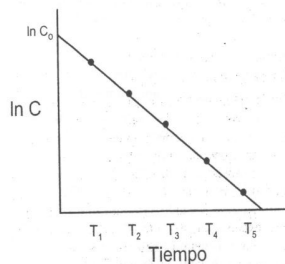


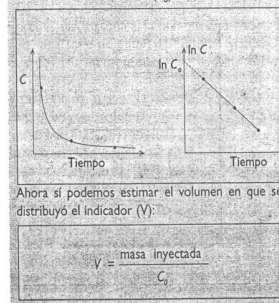
Fig. 2-12. El gráfico del $\ln$ de la concentración en función del tiempo es una recta.

(INDICADORES QUE ESCAPAN DEL COMPARTIMIENTO)
Los marcadores como la inulina o el agua tritada en general luego de ser inyectados se distribuyen rápidamente en la sangre y luego pasan al compartimiento intersticial y, en el caso del agua, a todo el compartimiento corporal. Al mismo tiempo, parte del indicador es eliminado por la orina hacia el exterior. Por lo tanto si utilizamos la masa inyectada y la concentración alcanzada, para estimar el volumen

de distribución, estamos cometiendo un error. La masa real no es igual a la masa inyectada, porque parte se eliminó por orina.

$$m_{\text{real}} = m_{\text{inyectada}} - m_{\text{perdida}}$$

Podríamos entonces calcular la masa real, para lo cual deberíamos medir la concentración del indicador en la orina. El problema es que las muestras de orina que se pueden obtener a tiempos cortos son muy pequeñas y las mediciones de las concentraciones tendrían mucho error. En la práctica lo que se hace es calcular cuál hubiera sido la concentración inicial (a tiempo = 0). Para ello se toman varias muestras de sangre a distintos tiempos luego de la inyección del indicador. Luego se grafica el $\ln C$ vs tiempo y como la función es lineal y el gráfico una recta podemos extrapolar a $t = 0$ y obtener el valor de la concentración inicial (C_0).



El vaciado de un compartimiento no es siempre descrito por una exponencial simple. Consideremos el ejemplo de la figura que representa un compartimiento en realidad heterogéneo, constituido por dos subcompartimientos A_1 y A_2 . El coeficiente de transferencia K_1 puede ser, por ejemplo, mucho mayor que K_2 , siendo K_3 despreciable con respecto a los otros dos. Al iniciar nuestro estudio la concentración de una sustancia dada es homogénea en el interior del sistema. Si ahora comenzamos a estudiar la salida hacia el medio B en función del tiempo obtendremos, en papel semilogarítmico, lo que se muestra en la

fig. 2-13. La primera parte de la curva es la resultante del vaciado vía K_1 y K_2 , pero como $K_1 \gg K_2$, al cabo de un cierto tiempo A_1 está casi vacío y el sistema continúa eliminando solo por K_2 . De esta segunda parte es posible efectuar la extrapolación a cero (parte punteada) y por diferencia obtener la recta correspondiente al vaciado vía K_1 .

Este tipo de estudio hace posible, por ejemplo, detectar la existencia de dos compartimientos distintos para una sustancia en el interior de un órgano por ejemplo. Podemos así mismo determinar los coeficientes de transferencia y los volúmenes presentes en cada uno de los compartimientos.

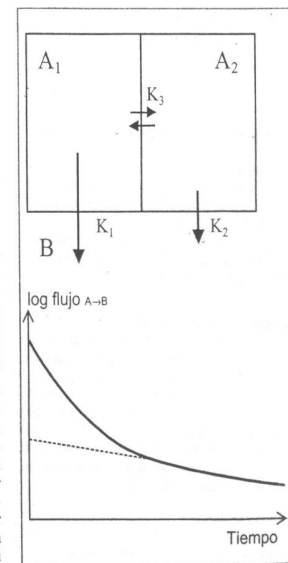


Fig. 2-13. Gráfico en papel semilogarítmico del flujo de salida $A \rightarrow B$.

LLENADO DE UN COMPARTIMIENTO

Veamos ahora el caso de dos compartimientos en serie: una sustancia inicialmente presente en A es transferida hacia B con un coeficiente K_1 . Podemos tomar como ejemplo a la captación ("uptake") del hierro extracelular por el compartimiento hepático. Consideremos que, inicialmente hay una concentración uniforme de hierro radioactivo en el plasma. La evolución de la actividad en cada compartimiento se muestra en los gráficos. Mientras un compartimiento se vacía el otro se llena. Este segundo fenómeno está descrito por la ecuación:

$$C_t = C_f (1 - e^{-k_1 t})$$

donde C_t es la concentración al cabo de un tiempo t , C_f la concentración final de equilibrio y k la constante de llenado o transferencia. Haciendo un pasaje de términos tenemos:

$$\frac{C_t}{C_f} = 1 - e^{-k_1 t}$$

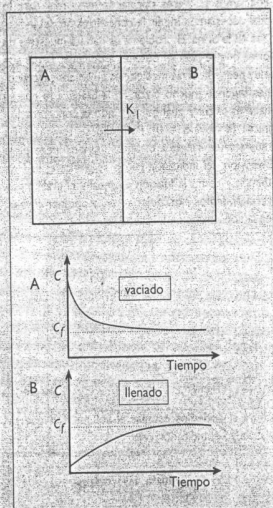
multiplicando por -1:

$$1 - \frac{C_t}{C_f} = e^{-k_1 t}$$

y aplicando logaritmos:

$$\ln \left(1 - \frac{C_t}{C_f} \right) = -k_1 t$$

llegamos una vez más a una ecuación lineal. Si graficamos en papel semilogarítmico $1 - (C_t / C_f)$ en función del tiempo obtenemos una línea recta para el llenado de un compartimiento. Podemos ahora calcular $t_{1/2}$ y k así como detectar la existencia de sub-compartimientos, etcétera.



Los grandes mecanismos disipativos y sus fuerzas impulsoras

3

En el capítulo 2 planteamos que, desde una perspectiva fisicoquímica, el hombre está constituido por una serie de compartimientos acuosos rodeados por membranas. Entre estos compartimientos, y en el seno de ellos, es posible observar la existencia de gradientes de diversos tipos, los cuales determinan los flujos de masa y energía a través del sistema. También es necesario recordar que el sistema se encuentra en estado estacionario, por lo que estos gradientes se mantienen y ello demanda un gasto de energía.

Ahora bien, ¿Qué es un gradiente? Un gradiente es la variación de una cierta magnitud en función de la distancia. Se hablará entonces de gradientes de concentración o de potencial químico, de potencial eléctrico, por ejemplo, entre el interior y el exterior celular; de gradiente de presión en los vasos sanguíneos, etc. No hay que confundir el concepto de gradiente con el término **diferencia**: Esto último solo es la resta de dos magnitudes y es independiente de la distancia. Para que se produzca un desplazamiento de agua o solutos (o ambos) entre los distintos compartimientos, o bien dentro de un mismo compartimiento, es necesario que opere una **fuerza impulsora**, la cual dará origen a estos movimientos.

En el organismo existen cuatro tipos básicos de gradientes que desarrollaremos a continuación.

GRADIENTES QUÍMICOS: DIFUSIÓN

Se da la presencia de un gradiente químico entre dos puntos de un sistema separados por una cierta distancia, o entre dos soluciones separadas por una membrana, cuando existe una diferencia de concentración entre los mismos. Por ejemplo: existe un gradiente de sacarosa cuando se agregó un terrón de azúcar a un vaso con agua, o bien existe un gradiente químico para el ion Na^+ entre el exterior celular [142 mEq/L] y el interior celular [14 mEq/L]. Cuando entre dos puntos de un sistema existe una diferencia de concentración, la misma tiende a disiparse. Este fenómeno experimental es conocido como **difusión neta** y el ejemplo típico es observar lo que ocurre al agregar una gota de tinta en un recipiente con agua (figura 3-1). El movimiento espontáneo que siguen las partículas de tinta en el sistema se realiza al azar, sin que ninguna dirección del

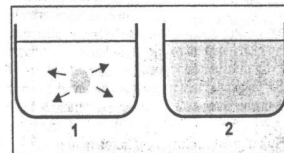


Fig 3-1. Se agrega una gota de tinta (1) cuyas partículas se difunden al azar (2).

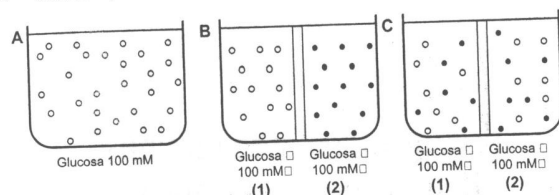


Fig. 3-2. Difusión de la glucosa a través de una membrana semipermeable.

movimiento de unas prepondera sobre el de las otras. Este movimiento al azar de las partículas es debido a la **agitación térmica** que actúa como fuerza impulsora. Si le entregamos calor al sistema, la temperatura aumentará y la velocidad de las partículas también aumentará, ya que la agitación térmica será mayor.

Supongamos ahora, que tenemos un recipiente con agua al cual le agregamos glucosa hasta alcanzar una concentración de 100 mM (figura 3-2A).

Debido a la agitación térmica las moléculas de glucosa se desplazan al azar, en cualquier dirección. Coloquemos, como muestra la figura 3-2B, una membrana que sea muy permeable al agua y a la glucosa, tan permeable que es como si no existiera. La función de la membrana es, por lo tanto, delimitar dos compartimentos (1 y 2) con igual concentración de glucosa y agua. Las moléculas de glucosa estarán en continuo movimiento y desplazándose en cualquier dirección (agitación térmica). Por consiguiente, existirá la posibilidad de que una molécula esté en el compartimento 1 y un tiempo más tarde en el 2. Se dice, entonces, que la molécula se **difundió** de 1 a 2. La difusión es por lo tanto, el movimiento de una partícula de un lugar a otro, con una **fuerza impulsora: la agitación térmica**. En estas mismas condiciones, también habrá un pasaje de moléculas de 2 hacia 1. La difusión es, entonces, un proceso de mezcla, ya que las moléculas que estaban en 1 se podrán encontrar en 2 y viceversa (figura 3-2C).

Flujos unidireccionales y flujos netos

Si medimos el número de moléculas de glucosa que atraviesan la membrana en la unidad de tiem-

po tendremos el flujo (J), y en el caso del ejemplo que venimos considerando, tendremos 2 flujos en simultáneo, un **flujo unidireccional** de glucosa de 1 hacia 2 y otro **unidireccional** de glucosa de 2 hacia 1. Como en la figura 3-3A se establece "a priori" que la concentración de glucosa en 1 y 2 es la misma, si la temperatura se mantiene constante, los dos flujos unidireccionales serán iguales; es decir, $J_{1 \rightarrow 2} = J_{2 \rightarrow 1}$, ya que $C_1 = C_2$ (ver fig. 3-3A).

Supongamos ahora que aumentamos la concentración de glucosa en el lado 1, de modo de hacerla igual a 200 mM, mientras que en lado 2 permanece en 100 mM. Como hay el doble de moléculas en 1 que en 2, es fácil observar que el $J_{1 \rightarrow 2} > J_{2 \rightarrow 1}$, ya que $C_1 > C_2$ (fig. 3-3B). Esto se debe a que al haber mayor cantidad de partículas en 1, la probabilidad de que una partícula que está en 1 pase a 2 es mayor que lo inverso.

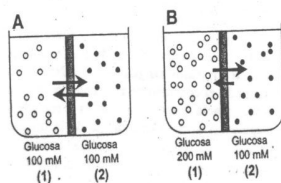


Fig. 3-3. A. Con concentraciones iguales, los dos flujos son iguales. B. El flujo hacia el compartimento de menor concentración de partículas es mayor.

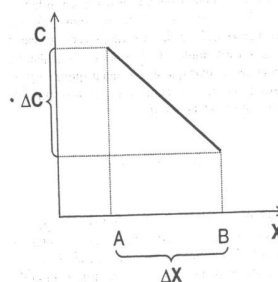
Por consiguiente, cuando existe una diferencia de concentración entre dos compartimentos, existirá un **flujo neto de difusión**, de tal modo que:

$$J_{\text{neto}} = J_{1 \rightarrow 2} - J_{2 \rightarrow 1}$$

El **flujo neto de difusión** es el pasaje de soluto desde el lugar de mayor concentración hacia el lugar de menor concentración. Pero debe quedar en claro que también hay difusión cuando las concentraciones entre ambos compartimentos son las mismas. En este último caso lo que no habrá es un **flujo neto de difusión**.

Ley de Fick

Esta ley establece los factores de los que depende la magnitud de un flujo neto de difusión. Supongamos que, como vimos anteriormente, entre dos puntos (A y B) de un sistema existe una diferencia de concentración. Si graficamos la **variación de la concentración del soluto (ΔC) en función de la distancia (ΔX) que los separa, estamos representando el **gradiente de concentración** (fig. 3-4). El caso más simple es, como se observa en la figura adjunta, una variación lineal de la**

Fig. 3-4. Diferencia de concentración (ΔC) en dos puntos de un sistema (A y B), en función de la distancia entre ambos (ΔX).

concentración en función de la distancia, siempre que la temperatura se mantenga constante.

En estas condiciones la magnitud del flujo neto de difusión (J) está representado por la ley de Fick y es directamente proporcional a la diferencia de concentración del soluto e inversamente proporcional a la distancia que separa los dos puntos en los cuales se les midió la concentración del soluto. De tal modo que:

$$J = \frac{D \cdot A \cdot \Delta C}{\Delta x}$$

donde D representa el **coeficiente de difusión**, característico de la especie que se difunde y del medio en que lo hace. Este valor es experimental y se expresa en $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ y da una idea del grado de resistencia que ofrece la solución al movimiento del soluto.

A es el área de pasaje considerada (cm^2).

ΔC es la **diferencia de concentración** entre los puntos que se mide la concentración y su unidad de expresión es el $\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3}$.

Δx es la **distancia** que separa los puntos en los cuales se midió la concentración del soluto. Se expresa en cm.

El flujo se medirá entonces en:

$$J = \frac{D \cdot A \cdot \Delta C}{\Delta x} = \frac{(\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}) \cdot (\text{cm}^2) \cdot (\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3})}{(\text{cm})}$$

Por consiguiente, si simplificamos nos queda:

$$J = \text{moles} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$$

Supongamos ahora que tenemos dos soluciones separadas por una membrana que define dos compartimentos acuosos donde, inicialmente, un soluto tiene una mayor concentración en 1 que en 2. Supongamos además que el coeficiente de difusión del soluto en el seno de la membrana es muy inferior al coeficiente de difusión en el agua. Por consiguiente, la mayor restricción a su paso no está dada por la solución, como vimos ante-

riormente, sino por la membrana. En estas circunstancias el **coeficiente de difusión en la membrana** se simboliza como D_m y representa el grado de resistencia que ofrece la membrana al paso del soluto (ya que la restricción de la solución es prácticamente despreciable). Nuevamente se trata de un coeficiente que se mide experimentalmente tomando un determinado valor para cada soluto y cada membrana en particular. Se puede nuevamente utilizar la ley de Fick para describir el flujo de difusión, pero ahora tendremos en cuenta que la composición de la membrana (el área y el espesor) determinan la magnitud del flujo observado. De tal modo que:

$$J = \frac{D_m \cdot A \cdot \Delta C}{\Delta x}$$

Donde cada término de la ecuación representa:

D_m : el **coeficiente de difusión** de la especie que difunde en la membrana ($\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$).

A : el área de la membrana (cm^2).

ΔC : la diferencia de concentración entre ambos compartimientos ($\text{mol} \cdot \text{cm}^{-3}$).

Δx : el espesor de la membrana (cm).

Como el coeficiente de difusión (D_m) es constante para un determinado soluto en una determinada membrana y el espesor de la misma también es constante, podemos afirmar que el cociente $D_m/\Delta x$ es una relación constante que nos indica la velocidad con que un determinado soluto atraviesa una membrana dada. Esta relación recibe el nombre de **coeficiente de permeabilidad** (P_s). El coeficiente de permeabilidad es característico de cada sustancia y de cada membrana biológica. Su magnitud se obtiene experimentalmente y se expresa en unidades de velocidad ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$).

Veamos este concepto con un ejemplo: la sacarosa tiene un cierto coeficiente de difusión (D) en el agua. Por otra parte, su permeabilidad (P_s) es muy diferente en el caso de la pared capilar que en el caso de la membrana celular. El coeficiente de permeabilidad se calcula a partir del flujo neto de soluto que atraviesa la membrana por unidad de gradiente y por unidad de área. En base a esto, podemos escribir que el flujo por difusión a través de una membrana se define como:

$$J = P_s \cdot A \cdot \Delta C$$

Por consiguiente, si la diferencia de concentración en el caso propuesto, fuera $10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-3}$ y el flujo observado de $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$ y un área de membrana de 1 cm^2 , el coeficiente de permeabilidad para la sacarosa en la membrana considerada sería:

$$P_s = \frac{10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}}{1 \text{ cm}^2 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-3}} = 10^{-4} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

La difusión y el potencial químico

Un concepto importante asociado al de gradiente es el de **potencial químico**, ya que la disipación de un gradiente libera una cierta energía y por ende permite la realización de un trabajo. El potencial químico (μ) expresa la energía libre asociada a este gradiente y disponible para realizar un trabajo. Veremos más adelante que las "soluciones diluidas" se comportan, dentro de ciertos límites, como "gases ideales". Por consiguiente, es posible utilizar la ecuación general del estado gaseoso para describir algunas de las propiedades de las soluciones diluidas. De la misma manera, el potencial químico de una especie en solución también se deriva del potencial químico de una masa gaseosa. La deducción rigurosa de su origen escapa a los límites de esta obra. Sin embargo, podemos aceptar que el potencial químico μ es función de la concentración. En una primera aproximación tenemos que:

$$\mu = \mu' + R.T. \ln C$$

donde μ es el potencial químico para una especie dada en una solución, μ' un potencial de referencia, R la constante general de los gases, T la temperatura absoluta y $\ln C$, el logaritmo natural de la concentración de la especie expresada en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. La diferencia de potencial químico ($\Delta\mu$) entre dos soluciones de concentraciones C_1 y C_2 estará dada por la ecuación siguiente:

$$\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 = \mu' + R.T. \ln C_1 - \mu' + R.T. \ln C_2$$

Y por consiguiente:

$$\Delta\mu = R.T. \ln \frac{C_1}{C_2}$$

Volveremos a encontrar esta última relación al tratar potencial de membrana y equilibrio Donnan (capítulo 5).

GRADIENTES ELÉCTRICOS

Los gradientes eléctricos tienen gran importancia en Biología y los encontramos asociados a diversas funciones fisiológicas (potencial de membrana, contracción muscular, impulso nervioso, etc.). La fuerza impulsora en este caso, para el movimiento de cargas, es una diferencia de potencial eléctrico (ΔV).

Al estudiar la difusión no hicimos referencia al tipo de soluto (electrólito o no electrólito) que se movía siguiendo su gradiente de concentración.

En la figura 3-5, a la izquierda, se muestran 2 compartimientos A y B separados por una membrana que contienen una solución electrolítica de NaCl de igual concentración (100 mM). En este caso se observarán flujos unidireccionales de iones Na^+ y de iones Cl^- de igual magnitud en am-

bos sentidos, pero no habrá un flujo neto de difusión.

Si colocamos dos electrodos, uno negativo en el compartimiento A y otro positivo en el compartimiento B, y los conectamos a una batería, se establecerán flujos netos de iones, porque los mismos son partículas con carga. De tal modo que el flujo de Na^+ será mayor de B hacia A y el de Cl^- de A hacia B. Por consiguiente, se habrá creado un flujo neto distinto de cero para cada ion.

En resumen, la presencia de una diferencia de potencial ha generado un movimiento neto de cargas incluso en ausencia de un gradiente de concentración. Este movimiento de iones recibe el nombre de **flujo eléctrico o iónico** ($J_{\text{iónico}}$) y el mismo será directamente proporcional a la diferencia de potencial eléctrico que exista entre ambos compartimientos y dependerá de la permeabilidad de la membrana a cada uno de los iones. Este flujo se calcula según la siguiente ecuación:

$$J_{\text{iónico}} = P_s \cdot A \cdot \Delta V$$

P_s : representa el coeficiente de permeabilidad eléctrica del ion en esa membrana.

ΔV : es la **diferencia de potencial eléctrico** entre ambos compartimientos.

A : es el área de la membrana.

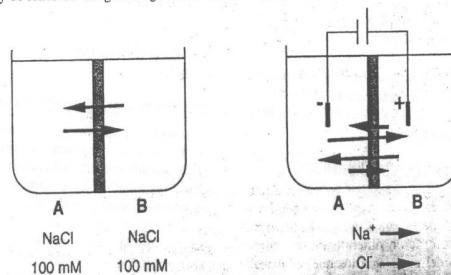


Fig. 3-5. En el primer recipiente hay flujos unidireccionales de Cl^- y Na^+ . En el segundo se han aplicado electrodos y ello genera flujos netos de iones (ver el texto).

Ahora bien, este flujo de iones se originó como consecuencia de haber introducido una batería que genera una diferencia de potencial (ΔV) y esta actúa como fuerza impulsora. Es decir, hemos generado artificialmente un **gradiente eléctrico**. ¿Qué es exactamente, desde un punto de vista biofísico, un **gradiente eléctrico**? Para entenderlo debemos previamente explicar qué es la **diferencia de potencial eléctrico** (ΔV). La diferencia de potencial eléctrico es la energía o trabajo que es necesario realizar para transportar una carga desde un punto A hacia otro B (ver capítulo 5).

Podemos definir intuitivamente al **gradiente electroquímico** como la suma de un **gradiente eléctrico** más uno **químico**. Pero recordemos que un concepto importante asociado al **gradiente químico** es el de **potencial químico** que representa la energía asociada a este gradiente. Además, asociado a un **gradiente eléctrico** existe un **potencial eléctrico** que expresa la energía asociada a este gradiente. Por consiguiente podemos definir a cada uno de ellos como:

$$\Delta V = \frac{\text{Energía}}{\text{Carga}} = \frac{\Delta E}{q}$$

$$\Delta E = \Delta V \cdot q$$

Si lo que transportamos no es una única carga (q) sino un mol de cargas monovalentes, es decir 1 equivalente, q es igual a F (constante de Faraday). Pero es necesario considerar el número de oxidación del ion implicado (valencia con su signo) ya que no siempre se trata de iones monovalentes; este valor está representado por la letra z . Por lo tanto la fórmula genérica será:

$$\Delta E = zF \cdot \Delta V$$

Y esta expresión describe la energía asociada a la presencia de un **gradiente eléctrico** y disponible para realizar un trabajo, y recibe el nombre de **potencial eléctrico**.

GRADIENTES ELECTROQUÍMICOS

Hemos visto, por separado qué es un **gradiente químico** y qué es un **gradiente eléctrico**. Ahora bien, cada vez que tengamos una partícula cargada cuya concentración difiera entre dos compartimientos del organismo los que, a su vez, presenten una ΔV entre ellos, tendremos los dos **gradientes** en simultáneo y por ende dos fuerzas

impulsoras afectando a la misma partícula. Por ejemplo, entre el exterior y el interior de una célula existe una diferencia de concentración para el ion Na^+ (140 mEq/L extracelular, 14 mEq/L intracelular) y por lo tanto, existe un **gradiente químico** favorable para la entrada de sodio. Pero además existe una diferencia de potencial de membrana, siendo el interior celular negativo respecto del exterior, es decir que existe además un **gradiente eléctrico** favorable para la entrada de sodio. Por consiguiente, el sodio entrará a la célula impulsado por un **gradiente electroquímico**.

Podemos definir intuitivamente al **gradiente electroquímico** como la suma de un **gradiente eléctrico** más uno **químico**. Pero recordemos que un concepto importante asociado al **gradiente químico** es el de **potencial químico** que representa la energía asociada a este gradiente. Además, asociado a un **gradiente eléctrico** existe un **potencial eléctrico** que expresa la energía asociada a este gradiente. Por consiguiente podemos definir a cada uno de ellos como:

$$\mu = \mu^0 + R.T \cdot \ln C = \text{potencial químico}$$

$$E = zF.V = \text{potencial eléctrico}$$

De lo que se deduce que el **potencial electroquímico** es igual a la suma de ambas expresiones y se lo simboliza con la letra μ

$$\bar{\mu} = \mu + E = \mu^0 + R.T \cdot \ln C + zF.V$$

Veremos estos conceptos en forma extensa en el capítulo 5.

GRADIENTES OSMÓTICOS: ÓSMOSIS

Se genera un **gradiente osmótico** entre dos soluciones, separadas por una membrana, cuando existe una diferencia de osmolaridad (Osm) entre ellas. Para estudiar los fenómenos osmóticos tomaremos como ejemplo dos soluciones separadas por una membrana (fig. 3-6). Consideremos que la solución 1 contiene sacarosa, en una concentración de 100 mM, y el compartimiento 2 contiene agua pura, siendo la membrana "sólo permeable al agua" (*membrana*

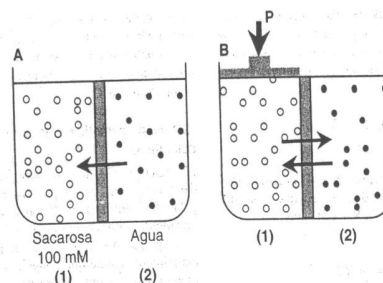


Fig. 3-6. A. El agua atraviesa la membrana. B. La presión ejercida sobre la solución 1 frena el flujo de 2 hacia 1 (ver el texto).

semipermeable u osmótica). En estas condiciones se observa en A un **pasaje neto** de agua desde 2 hacia 1 y este fenómeno se conoce como **ósmosis**. Es decir, que el agua se mueve hacia la solución más concentrada en soluto.

Veamos qué pasa ahora si, como en el recipiente B, cerramos con un pistón el compartimiento 1 y hacemos presión (P) hacia abajo. Para un determinado valor de presión, el flujo de agua, que debía ocurrir de 2 hacia 1, no aparecerá. ¿Qué significa esto? Que, de algún modo, la diferencia de concentración osmolar entre 1 y 2 estaba creando un **flujo neto** de agua de 2 hacia 1 y como consecuencia una **diferencia de presión hidrostática**.

La presión osmótica y las leyes de los gases

Supongamos que tomamos un mol de un gas ideal y lo encerramos en un recipiente hermético de un litro de volumen (1L) y que todo el sistema está a una temperatura de 0°C , el gas ejercerá sobre las paredes del mismo una determinada presión. Recordemos que para los gases ideales se cumple la ecuación general de estado de los gases ideales, donde:

$$P.V = n.R.T$$

A partir de la misma podemos calcular cuál será la presión (P) que este gas ejercerá, en estas condiciones, sobre las paredes del recipiente.

$$P = \frac{n.R.T}{V}$$

donde:

n : es el número de moles presentes en el sistema

R : es la constante general de los gases, $0,082 \text{ L.atm/mol}^\circ\text{K}$

T : es la temperatura absoluta medida en grados Kelvin ($^\circ\text{K}$)

V : es el volumen del recipiente que ocupa el gas

Calculemos entonces el valor de la presión en el ejemplo que venimos considerando:

$$P = \frac{1 \text{ mol} \cdot 0,082 \frac{\text{L.atm}}{\text{mol}^\circ\text{K}} \cdot 273^\circ\text{K}}{1 \text{ L}} = 22,4 \text{ atm}$$

La similitud con el caso de la **presión osmótica** desarrollada por una solución es evidente (un mol de soluto en un litro de solución desarrolla una presión osmótica de $22,4 \text{ atmósferas}$). Es por ello que se dice que las **moléculas de solutos** en soluciones diluidas se comportan dentro de ciertos lí-

mites, como gases ideales. Para el caso de una solución bastará con reemplazar P por π que recibe el nombre de presión osmótica y se expresa en atmósferas/litro de solución. Por lo tanto:

$$\pi = \frac{n \cdot R \cdot T}{V}$$

Pero además n/V representa el número de moles de soluto por litro de solución, que es la concentración molar (M). Por consiguiente:

$$\pi = M \cdot R \cdot T$$

Es decir que la presión osmótica de una solución es directamente proporcional a su concentración molar (R y T son constantes).

Por consiguiente, es necesaria una presión de 22,4 atmósferas para impedir el pasaje neto de agua, a través de una membrana osmótica, desde un compartimiento conteniendo "agua pura" hacia otro que contiene, por ejemplo, una solución 100 mM de sacarosa.

Es importante observar la magnitud de las presiones asociadas a los fenómenos osmóticos. Si tenemos una diferencia de concentración de 10 mM de glucosa en un compartimiento respecto a otro que contiene agua pura, ella genera una diferencia de presión de 0,224 atmósferas, lo que representa una columna de agua de alrededor de 2,24 metros (1 atm = 10 m de agua) (fig. 3-7).

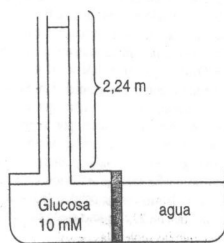


Fig. 3-7.

Si tuviéramos dos soluciones de diferente concentración separadas por una membrana osmótica, no hablamos de presión osmótica (π) sino de diferencia de presión osmótica ($\Delta\pi$) entre ambos compartimientos.

La presión osmótica y las propiedades coligativas

El "agua pura" tiene características muy definidas y conocidas, como que a nivel del mar, congela a 0°C, entra en ebullición a 100°C, tiene una presión de vapor de 47 mmHg a 37°C. ¿Qué pasa si se agrega un soluto en ella? Se puede verificar experimentalmente que congela a menos de 0°C (descenso crioscópico), hierve a más de 100°C (ascenso ebulloscópico), tiene una presión de vapor menor (descenso de la tensión de vapor) y aparece la llamada presión osmótica. Todos estos cambios en las propiedades del agua ocurren al mismo tiempo, por lo que se llaman propiedades coligativas de las soluciones y que dependen del número de partículas de soluto en solución por unidad de volumen y no del tamaño o peso molecular de las mismas. Veamos cada una de estas propiedades en más detalle.

Cuando se agrega un soluto a un solvente se observa una disminución de la tensión de vapor. La tensión o presión de vapor es una medida de la tendencia de las moléculas a escapar de la superficie de un líquido fenómeno conocido como evaporación. La figura 3-8 nos muestra (de manera esquemática) por qué la evaporación disminuye en presencia de un soluto: parte de la superficie está "ocupada" por las moléculas del soluto y la probabilidad de que una molécula de solvente "escape" disminuye porque hay menos moléculas de solvente en la superficie.

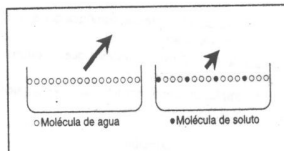


Fig. 3-8. La presencia en la superficie de moléculas del soluto reduce la probabilidad de escape de moléculas del solvente.

Por otra parte, cuando se agrega un soluto a un solvente se observa un aumento del punto de ebullición, fenómeno que recibe el nombre de **ascenso ebulloscópico**.

El punto de ebullición de una solución es la temperatura a la cual su presión de vapor es igual a la presión externa. Como vimos anteriormente, la adición de un soluto causa una disminución de la presión de vapor de la solución, lo cual implica un aumento del punto de ebullición. Por lo tanto, existe una relación directa entre el punto de ebullición y la concentración molar de la solución. De tal modo que podemos expresarlo según la siguiente ecuación:

$$\Delta T_e = K_e \cdot M$$

donde ΔT_e (temperatura a la cual ebulle el agua pura menos la temperatura a la cual ebulle la solución) representa el ascenso ebulloscópico que es igual a una constante K_e multiplicada por la molaridad (M) de la solución. La constante K_e es característica del solvente utilizado.

El **descenso crioscópico** se define como el descenso en el punto de congelación del solvente (agua) que se observa al agregar un soluto en solución. Así por ejemplo, si el agua congela a 0°C, una solución uno molar (1M) de glucosa en agua congela a -1,86°C. Recordemos que una solución 1M tiene un mol de soluto (6,02 · 10²³ moléculas) por litro de solución. Si tomamos ahora una solución 1M de sacarosa veremos que también congela a -1,86°C. Esto demuestra que el descenso crioscópico, como las demás propiedades coligativas, depende del número de partículas en solución y no de la calidad de las mismas. El descenso crioscópico está representado por la siguiente relación:

$$\Delta T_c = K_c \cdot M$$

donde ΔT_c (temperatura a la cual congela el agua pura menos la temperatura a la cual congela la solución) representa el descenso crioscópico que es igual a una constante K_c multiplicada por la molaridad (M) de la solución. La constante K_c depende del solvente y vale -1,86°C/mol en el caso del agua.

La **presión osmótica**, como hemos visto anteriormente, también depende de la concentración

de partículas en la solución y por lo tanto, es otra propiedad coligativa.

Ya que estas propiedades se dan en simultáneo, conocida una de ellas es posible calcular las otras. Es así que el descenso crioscópico es generalmente utilizado para determinar la presión osmótica de una solución (ver osmolaridad).

La osmolaridad

De acuerdo a lo visto anteriormente, la disminución de la tensión de vapor, el descenso crioscópico, el ascenso ebulloscópico y la presión osmótica de una solución son proporcionales a su concentración molar.

Dimos antes como ejemplos soluciones de sacarosa o glucosa. ¿Qué pasa ahora si tomamos una solución de NaCl 100 mM? Se observa que desarrolla experimentalmente una presión osmótica de alrededor del doble de la esperada teóricamente. Lo mismo ocurre con el descenso crioscópico y las otras propiedades coligativas. Esto se debe a que las propiedades coligativas dependen del número de partículas disueltas por litro de solución. Contrariamente a los casos de la glucosa o de la sacarosa, en las soluciones electrolíticas el número de partículas no coincide con el número de moles. Es por ello que debemos agregar a las ecuaciones antes dadas un factor llamado coeficiente i de Van't Hoff que indica el número de partículas en que se disocia una molécula presente en la solución. Tendremos entonces:

$$\pi = M \cdot i \cdot R \cdot T$$

$$\Delta T_c = K_c \cdot M \cdot i$$

El caso de la glucosa o de la sacarosa representan situaciones en las cuales el coeficiente i es igual a 1. Para electrolitos que se disocian en dos iones, i vale 2, como en el caso del NaCl (una solución 1M de NaCl desarrolla alrededor de 44,8 atmósferas y presenta un descenso crioscópico de -3,72°C). Para electrolitos que dan 3 iones i será igual a 3. En la realidad la cosa es aún algo más compleja ya que, por ejemplo, los denominados electrolitos fuertes (como el NaCl) se disocian totalmente al entrar en solución pero, si su concentración es alta, existe una atracción electrostática

entre los iones Na^+ y Cl^- impidiendo que estos actúen como partículas totalmente independientes. Por consiguiente, esto conduce a una desviación del comportamiento esperado. Esta desviación puede ser corregida por medio de un coeficiente: el **coeficiente osmótico** (g). En la práctica este valor de corrección debe buscarse en tablas en función del tipo de electrolito, su concentración y de la temperatura del sistema. Nuevamente debemos agregar a las ecuaciones dadas un factor resultando:

$$\pi = M \cdot i \cdot R \cdot T \cdot g \quad \Delta T_c = K_c \cdot M \cdot i \cdot g$$

En la práctica y debido a que las soluciones de uso biológico son muy diluidas y con muy baja atracción electrostática, g puede ser considerado como la unidad ($g = 1$), salvo que se indique lo contrario.

Por lo expresado y ante la necesidad de definir con precisión la presión osmótica de ciertas soluciones, especialmente aquellas de importancia en Biología y Medicina, es que se define operativamente una nueva forma de expresar la concentración: la **osmolaridad** (OsM) (ver capítulo 2). Decimos que una solución es "uno osmolar" (1 OsM) cuando presenta un descenso crioscópico de $-1,86^\circ\text{C}$ y genera una presión osmótica de 22,4 atmósferas (a 0°C). Similarmente 1 osmol es la cantidad de sustancia que, puesta en solución, desarrolla la presión osmótica mencionada.

$$\Delta\pi = R \cdot T \cdot \Delta\text{OsM}$$

Como vimos en el capítulo 2 en el caso de soluciones simples y no electrolíticas como las mencionadas (urea, sacarosa, glucosa) molaridad y osmolaridad son equivalentes. En el caso de soluciones electrolíticas deberemos multiplicar a la molaridad por el coeficiente i de Van't Hoff y el coeficiente osmótico g para obtener la osmolaridad. Así un mol de NaCl representa dos osmoles. En el caso de una solución compleja como el plasma definimos su osmolaridad en forma operativa a partir de sus propiedades coligativas.

El descenso crioscópico del plasma humano normal es de alrededor de $-0,56^\circ\text{C}$. Esto representa el 30% del descenso crioscópico de una solución de 1 OsM . Por eso decimos que el plasma tiene 0,3 osmoles/litro o 300 miliosmoles/litro (mOsM).

Veamos el ejemplo de la solución al 9‰ de NaCl (solución fisiológica). Esta tiene 9 gramos de sal por litro de solución. Como el peso molecular del NaCl es de 58,5 g/mol, su concentración es de $9/58,5 = 0,154 \text{ M}$, es decir 154 mM . Como el coeficiente i de Van't Hoff para el NaCl puede ser considerado 2, llegaremos a que esta solución es 308 mOsM , es decir que tiene aproximadamente la osmolaridad del plasma normal. Veremos más adelante que además esta solución es isosmótica e isotónica con respecto al plasma humano.

Membranas permeables, impermeables y semipermeables: el coeficiente de reflexión (σ)

Cuando definimos el proceso de ósmosis dijimos que es el movimiento de agua, desde el compartimiento de menor concentración de soluto hacia aquel en donde está más concentrado, a través de una membrana solo permeable al agua (**membrana semipermeable**). Sin embargo, es difícil encontrar en un sistema biológico una membrana que sea permeable al agua e impermeable a todos los solutos. Una membrana puede ser impermeable a ciertos iones pero permeable a otros solutos. ¿Qué pasaría entonces? Si la membrana además de dejar pasar agua deja pasar al soluto permeable con igual velocidad, no tendríamos oportunidad de ver un flujo osmótico, ya que rápidamente se disiparía el gradiente de concentración por difusión. Por consiguiente la ecuación ($\Delta\pi = R \cdot T \cdot \Delta\text{OsM}$) es solo válida para solutos impermeables. Si existe algún soluto permeable, por muy baja que fuera su permeabilidad, se encontrará un valor de presión osmótica menor al calculado a partir de la ecuación. Podemos intentar corregir esta desviación, con respecto a lo esperado, introduciendo el coeficiente de reflexión o de Staverman (σ) y obtendremos el valor de la presión osmótica efectiva: π_e .

$$\Delta\pi_e = R \cdot T \cdot \Delta\text{OsM} \cdot \sigma$$

Se denomina coeficiente de reflexión porque está en relación con la fracción de moléculas del soluto que chocan con la membrana, no la atraviesan y se reflejan hacia el mismo compartimiento (figura 3-9).

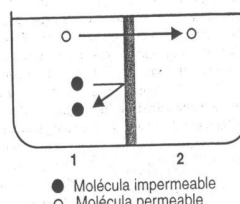


Fig. 3-9. El coeficiente de reflexión se relaciona con la fracción de moléculas que no atraviesan la membrana.

Si la reflexión es total entonces $\sigma = 1$ lo que indica que la membrana es impermeable a dicho soluto. Si la membrana es totalmente permeable al soluto entonces $\sigma = 0$. Podemos decir que el coeficiente de reflexión toma valores entre 0 y 1. Como consecuencia de que un soluto posea un coeficiente de reflexión inferior a 1 se observará un valor de presión osmótica efectiva menor. Por consiguiente podemos decir que:

$$\sigma = \frac{\pi_{\text{efectiva}}}{\pi_{\text{calculada}}}$$

donde π_{efectiva} es la presión osmótica que se mide experimentalmente;

$\pi_{\text{calculada}}$ es la presión osmótica que se estima a partir de la ecuación.

Reemplazando en la ecuación anterior se puede definir al σ también como:

$$\sigma = \frac{\text{Osmolaridad}_{\text{efectiva}}}{\text{Osmolaridad}_{\text{calculada}}}$$

Soluciones isotónicas e isosmóticas

Una solución será **isotónica** cuando una célula, sumergida en ella, no cambie su volumen. Esto se debe a que no ha habido un flujo neto de agua (ósmosis) desde adentro hacia fuera o viceversa. Esto indica que la **presión osmótica efectiva** es la misma adentro que afuera de la célula. De allí el nombre de isotónica, que significa igual presión.

Si se sumerge una célula en una solución constituida por un soluto impermeable, cuyo coeficiente de reflexión (σ) es igual a uno, y tiene la misma osmolaridad que el interior celular, diremos que ambas soluciones son **isosmóticas** (de igual osmolaridad). Pero además son isotónicas, ejercen la misma presión osmótica ya que el soluto es impermeable.

Si la célula es sumergida en una solución cuyo soluto posee cierta permeabilidad a la membrana ($\sigma < 1$), la solución podrá ser isosmótica pero no isotónica.

En la práctica médica es muy común utilizar soluciones isotónicas (intervenciones quirúrgicas, deshidrataciones, etc.) para corregir las alteraciones del balance hídrico. La solución fisiológica (9‰ de NaCl) tiene una osmolaridad similar a la del plasma humano (300 mOsM) y por ello se la considera **isosmótica**. También es isotónica ya que al ser inyectada por vía endovenosa no produce cambios notables en el volumen, de por ejemplo, los glóbulos rojos.

Un caso diferente será el de una solución isosmótica de urea (300 mOsM). Si se introducen glóbulos rojos en ella, se produce un aumento rápido del volumen globular, llegando a la ruptura de la membrana celular (hemólisis). Esto se debe a que el coeficiente de reflexión de la urea en la membrana del glóbulo es igual a 0,2 ($\sigma = 0,2$). Por lo tanto, si bien la osmolaridad calculada es de 300 mOsM , la osmolaridad efectiva es menor ($0,2 = \text{OsM}_{\text{efectiva}}/300 \text{ mOsM} = 60 \text{ mOsM}$) y el agua tiende a entrar por gradiente osmótico. En este caso isosmótico no es igual que isotónico.

Como en medicina se usan, por lo general, soluciones de reemplazo constituidas en su mayor parte por glucosa y/o NaCl y ambas moléculas poseen un coeficiente de reflexión cercano a la unidad para la membrana celular, se puede aceptar el uso de isotónico como sinónimo de isos-

mótico, pero debe quedar claro que son conceptos distintos y solo son iguales en el caso de partículas de solutos prácticamente impermeables.

Determinación de la osmolaridad de una solución

Para medir la osmolaridad de una solución se utiliza un instrumento llamado **osmómetro**. El mismo permite medir la osmolaridad sobre la base de la determinación de la temperatura de congelación de una solución con respecto al agua pura. La medida se basa entonces en la utilización de una de las propiedades coligativas: el descenso crioscópico. Recordemos que:

$$\Delta T_c = K_c \cdot M \cdot g$$

Recordemos, además, que definimos a la osmolaridad directamente en base a las propiedades coligativas de manera tal que:

$$\Delta T_c = K_c \cdot Osm$$

donde Osm es la osmolaridad (en osmoles por litro) de la solución. Una solución que congela a $-1,86^\circ\text{C}$ tendrá una osmolaridad de 1 Osm.

Los instrumentos modernos están calibrados de manera tal que informan, directamente, la osmolaridad (generalmente en miliosmoles por litro).

Si, por ejemplo, se congelan varias muestras de plasma humano normal, veremos que forman cristales de hielo a temperaturas que varían entre $-0,53^\circ\text{C}$ y $-0,55^\circ\text{C}$. Podemos estimar, a partir de las ecuaciones descriptas el valor de las osmolaridades correspondientes:

$$Osm = \frac{\Delta T_c}{K_c} = \frac{-0,53^\circ\text{C}}{-1,86^\circ\text{C} \cdot Osm^{-1}} = 0,285 \text{ Osm}$$

$$Osm = \frac{\Delta T_c}{K_c} = \frac{-0,55^\circ\text{C}}{-1,86^\circ\text{C}} = 0,295 \text{ Osm}$$

Por consiguiente, el plasma humano tiene un rango de osmolaridad normal que va de 285 a

295 mOsm y es esto lo que medimos con un osmómetro. Nótese que a lo largo de este texto utilizamos como valor normal de la osmolaridad plasmática 300 mOsm, esto es sólo una aproximación a los fines de redondear el valor normal real.

Difusión y ósmosis

Regresemos ahora al ejemplo de los compartimientos separados por una membrana (fig. 3-10). Supongamos que de un lado tenemos agua pura y del otro una solución de glucosa en agua. Vemos que existe un gradiente de concentración para la glucosa desde el compartimiento 1 hacia el compartimiento 2. Al mismo tiempo existe un **gradiente de concentración de agua** desde el compartimiento 2 hacia el 1. Si la membrana es sólo permeable al agua, observamos el fenómeno de **ósmosis**, es decir un pasaje neto de agua de 2 hacia 1. Pero si la membrana es también permeable a la glucosa, veremos simultáneamente difusión de este soluto desde 1 hacia 2, siguiendo su diferencia de concentración. La velocidad relativa de ambos procesos dependerá de las permeabilidades relativas de la glucosa y del agua a través de la membrana (pero en general los equilibrios osmóticos se alcanzan mucho más rápidamente que los equilibrios difusionales de soluto).

Propiedades fisicoquímicas de los sistemas macromoleculares. La presión oncótica

La presión osmótica desarrollada por las proteínas recibe el nombre de **presión oncótica** o **coloidosmótica**. Esta propiedad es fundamental en la

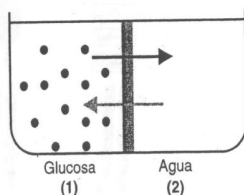


Fig. 3-10. Si la membrana es sólo permeable al agua, habrá ósmosis. Pero si también es permeable a la glucosa, habrá además difusión.

regulación del intercambio de fluido entre los compartimientos intersticial e intravascular a nivel de los capilares.

Como vimos anteriormente la "efectividad" de una molécula para ejercer una presión osmótica depende de su coeficiente de reflexión (σ). Para las moléculas de alto peso molecular, como las proteínas presentes en el plasma, su σ es cercano a 1, ya que pasan poco o nada a través de la pared del capilar. Si consideramos que la concentración habitual de proteínas plasmáticas es de 70 g/L y les asignamos un peso molecular promedio de 54.000 daltons, podemos calcular su concentración molar que será igual a 1,3 mM. Conocida su concentración plasmática podemos calcular la presión oncótica efectiva a la temperatura corporal (37°C):

$$\pi_d = R \cdot T \cdot Osm \cdot \sigma$$

$$\pi_d = 0,082 \frac{\text{Latm}}{\text{Osm} \cdot \text{K}} \cdot 310 \text{ K} \cdot 1,3 \cdot 10^{-3} \text{ Osm/L} = 0,033 \text{ atm} = 25 \text{ mmHg}$$

Como en el líquido extracelular no hay proteínas, podemos decir que entre el interior de un capilar y el espacio extracelular hay una diferencia de presión oncótica de 25 mmHg. Esta diferencia es originada por un hecho fundamental: las proteínas no atraviesan la pared del capilar. Esto hace que su presión osmótica sea efectiva.

Como en todo sistema biológico, el intercambio de agua en las paredes del endotelio se halla en estado estacionario. El flujo de agua hacia el interior del capilar impulsado por la diferencia de presión oncótica es compensado, por el flujo hidrostático hacia el espacio intersticial impulsado por la diferencia de presión hidrostática, que no es más que el remanente de la generada por la bomba cardíaca. El punto importante es entender que la presencia de las proteínas impermeables es capital en el equilibrio alcanzado. Una alteración de la permeabilidad del endotelio a las mismas (por ejemplo en las grandes quemaduras) o una disminución de las proteínas plasmáticas inducirán a grandes desequilibrios en el balance hidrosalino.

POLELECTRÓLITOS. SUSTANCIAS ANFÓTERAS. PUNTO ISOELÉCTRICO

Las macromoléculas en solución presentan frecuentemente carga eléctrica. Si estas cargas son múltiples y distribuidas en su superficie, hablamos de un polielectrolito. Todo polielectrolito presenta una carga neta positiva o negativa. Los grupos cargados en la superficie de un polielectrolito pueden ser dadores de protones (ácidos) o aceptores de protones (básicos). Si ambos tipos de cargas coexisten hablamos de una molécula anfótera. Las moléculas anfóteras suelen variar su comportamiento en función del pH del medio (por ejemplo, las proteínas al pH plasmático están cargadas negativamente). Dada la existencia de cargas en su superficie, los polielectrolitos se orientan en un campo eléctrico: así si la carga eléctrica es positiva se acercarán al polo negativo y viceversa. Este fenómeno depende, por lo antes dicho, del pH del medio. Llamaremos punto isoeléctrico de una molécula al pH en el que el número de cargas positivas iguala al número de cargas negativas. En el punto isoeléctrico la molécula no migra al ser sometida a una diferencia de potencial.

LOS GRADIENTES DE PRESIÓN HIDROSTÁTICA: FILTRACIÓN

Tanto como en el caso de los gradientes químicos, eléctricos u osmóticos, los gradientes de presión hidrostática son de gran importancia en los diversos procesos fisiológicos. Es así que la circulación de la sangre en el lecho vascular o el desplazamiento del aire en las vías respiratorias, obedecen a gradientes de presión precisamente regulados. Lo mismo ocurre con la presión del líquido en el interior de ciertas cavidades, como la presión intraocular, o la presión del líquido cefalorraquídeo, la presión intrapleuraleal o la presión en el líquido amniótico. Como hemos visto al estudiar la presión osmótica la misma puede ser equilibrada por una presión hidrostática. Esto es lo que ocurre a nivel de los capilares sistémicos, o en el glomérulo renal, donde existe un delicado equilibrio entre la presión hidrostática y la presión osmótica de la que resulta un flujo neto trans-epitelial. En ambos tipos de capilares, la fuerza impulsora es la presión arterial (hidrostática) y lo que se mueve es agua y solutos, pero en conjun-

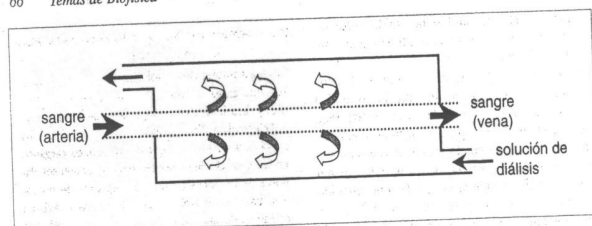


Fig. 3-11. Diálisis extracorpórea.

to. El movimiento de las moléculas en la filtración es diferente al movimiento de las moléculas en la difusión. Como ya vimos, en esta última, cada partícula se mueve independientemente y por azar, de un compartimiento a otro. En la filtración, por el contrario, hay siempre un movimiento en conjunto de las moléculas con un sentido determinado. Esto es lo que se denomina "flujo viscoso o convectivo". El flujo por filtración es un flujo hidrodinámico, en el que la presión hidrostática impulsa a la solución a través de los tubos. En la filtración existe un efecto de cedazo o tamiz, ya que las partículas pasan solo por poros. Existe una relación entre el peso molecular de la partícula, su radio y la cantidad de sustancia que se filtra y el diámetro de los poros.

Las presiones hidrostáticas pueden medirse en atmósferas, milímetros de mercurio o milímetros de agua ($1 \text{ atm} = 760 \text{ mm Hg} = 10 \text{ metros de agua}$). De acuerdo al Sistema Internacional de Unidades (SIU) se deberían expresar en pascuales, unidad que se trata de imponer en forma unificada (ver Apéndice).

Recordemos que una presión hidrostática de 22,4 atmósferas equilibra una presión osmótica generada por una solución 1 Osm.

Filtración y diálisis

En base a lo que acabamos de ver podemos decir que la filtración es el pasaje neto de fluido a través de una membrana impulsado por un gradiente de presión hidrostática. Si la membrana es permeable a ciertos solutos e impermeable a

otros, la filtración permite la separación de los componentes permeables de los no permeables. En el caso de una solución que contiene proteínas, sales y pequeñas moléculas, llamamos diálisis al proceso de filtración a través de una membrana con propiedades tales que permite el pasaje de los pequeños solutos pero que retiene a las proteínas. Esto es lo que ocurre en el glomérulo renal y es una de las bases del riñón artificial. Cuando se produce una insuficiencia renal severa, las sustancias que deben eliminarse por el riñón se acumulan en el líquido extracelular. De tal modo que las toxinas y excedentes de agua y electrolitos deben ser eliminados artificialmente mediante la utilización de la hemodiálisis extracorpórea. Esta técnica consiste en pasar la sangre del paciente desde una arteria hacia un sistema de membranas de plástico, semipermeables, y de allí se regresa a una vena del paciente (figura 3-11). En el lado externo de la membrana artificial fluye en dirección contraria una solución electrolítica (solución de diálisis) en la que se encuentran los iones más importantes del plasma, en la concentración a la cual debe ser corregida la sangre del paciente. Por la diferencia de concentración entre la sangre del paciente y la solución de diálisis, las sustancias que deben eliminarse se difunden entre ambos compartimientos, durante el tiempo necesario hasta que se elimine el gradiente de concentración. Como la solución de diálisis fluye en forma continua, las sustancias a eliminar de la sangre nunca se equilibran con el exterior y por consiguiente, terminan siendo extraídas.

Las barreras biológicas

4

Hemos dicho repetidamente que podemos considerar, a los fines de nuestro estudio, que el hombre está constituido por una serie de compartimientos. Estos se encuentran separados por barreras, las cuales pueden ser divididas en dos tipos:

- 1) La **membrana celular**, que limita el compartimiento intracelular.
- 2) Las **barreras epiteliales o endoteliales**, de estructura más compleja, que limitan el compartimiento intravascular (endotelio), el tubo digestivo y sus anexos, el aparato respiratorio, los túbulos renales, etc.

Estas estructuras efectúan un control cualitativo y cuantitativo de la entrada y salida de sustancias, como consecuencia del intercambio selectivo de éstas, contribuyendo de esta forma a mantener

las diferencias en la composición de los medios que separan. El intercambio de materia y energía a través de ellas es fundamental para la fisiología del organismo.

LA MEMBRANA CELULAR

La membrana celular limita uno de los compartimientos más importantes de la economía corporal: el compartimiento intracelular. Este es un compartimiento discontinuo, formado por el interior de todas las células del organismo.

La estructura de base de la membrana celular está formada por una bicapa lipídica. Los tres principales lípidos que la componen son: fosfolípidos, colesterol y glicolípidos (fig. 4-1).

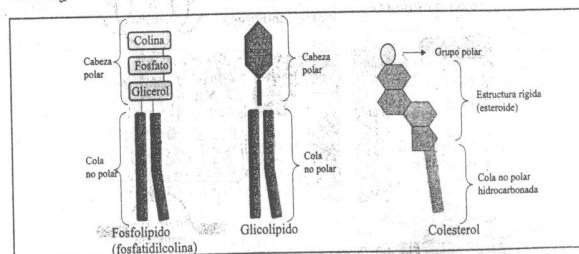


Fig. 4-1. Lípidos constituyentes de la membrana celular.

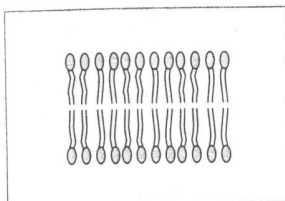


Fig. 4-2. Disposición de los fosfolípidos en la membrana celular.

Los **fosfolípidos** están formados por una cabeza (un ácido fosfórico) y dos colas hidrocarbonadas (ácidos grasos). El conjunto constituye una molécula alargada con un extremo hidrófilo (la cabeza de fosfato) y una extremidad hidrófoba (la cola de hidrocarburo) (ver fig. 4-1). Los fosfolípidos se organizan en la membrana celular formando una bicapa en la que las colas de los hidrocarburos se orientan para constituir un interior hidrófobo mientras que las cabezas hidrófilas "miran" hacia los compartimientos intracelular y extracelular (fig. 4-2).

La cabeza de fosfato se caracteriza por estar por lo general cargada eléctricamente. Esta estructura además de ser hidrófila es polar.

Los ácidos grasos pueden tener distintas longitudes y ser saturados o no saturados. Las diferencias en el largo de las colas y en el número de

enlaces saturados son importantes porque afectan la fluidez de la membrana. Cuando los ácidos grasos son saturados la membrana es más viscosa, cuando son no saturados es más fluida.

Los **glicolípidos** tienen una cabeza polar que consiste en uno o más azúcares. Se encuentran dispuestos asimétricamente, ya que solo están del lado externo de la bicapa y sus azúcares están expuestos al exterior celular. Constituyen aproximadamente un 5% de los lípidos de la capa externa.

El **colesterol** mantiene la estabilidad de las membranas celulares de los eucariotas superiores y disminuye la fluidez de la bicapa. También disminuye la permeabilidad de la membrana a pequeñas moléculas solubles en agua (como los iones).

La **bicapa lipídica** constituye una barrera eficaz para la mayoría de las moléculas que deben atravesarla. Sólo lo hacen con facilidad los gases (oxígeno, nitrógeno, anhídrido carbónico) y, en cierta medida, el agua, así como las moléculas solubles en los lípidos (éter, cloroformo, hormonas esteroideas). Podemos mencionar finalmente a pequeñas moléculas no-electrolíticas, ni liposolubles (como el glicerol). El resto sólo es permeable a través de estructuras o mecanismos especiales. Estas estructuras son proteínas que se encuentran en la membrana.

Las **proteínas** constituyen el segundo componente central de la membrana celular (fig. 4-3). Las proteínas de membrana son generalmente di-

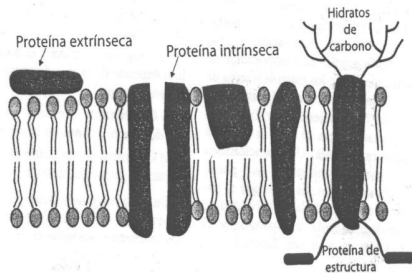


Fig. 4-3. Proteínas de la membrana celular.

vidas en **proteínas intrínsecas o integrales**, que se sumergen más o menos profundamente en la bicapa, y **proteínas extrínsecas o periféricas**, que se hallan "sobre" los fosfolípidos, retenidas por uniones químicas no muy fuertes. Las proteínas intrínsecas poseen una parte hidrofóbica que interacciona con los hidrocarburos de los fosfolípidos. Es común que sobre las proteínas se inserten cadenas de **hidratos de carbono**.

Las proteínas de membrana cumplen las más variadas funciones y sirven como receptores, sistemas enzimáticos, transportadores, canales, etc. Existen asimismo las denominadas proteínas de estructura, que unen a las proteínas de membrana con otros elementos citoplasmáticos.

- LA MEMBRANA CELULAR**
- Constituye los límites de las células y de ciertas organelas intracelulares.
 - Proporciona una estructura de soporte para el enlace de ciertas enzimas.
 - Media en la adhesión celular.
 - Limita los intercambios gaseosos entre el medio ambiente externo e interno.
 - Presenta permeabilidad selectiva y transporta activamente distintos iones.
 - Controla y facilita la entrada de nutrientes y la salida de productos de desecho.
 - Interviene en la fagocitosis.
 - Actúa como sensor de señales externas permitiendo a la célula cambiar en respuesta a estímulos del medio (transmisión nerviosa, acción hormonal, respuesta antigénica).
 - Forma estructuras especializadas del tipo de cilios y microvellosidades.

Mecanismos de pasaje de sustancias a través de la membrana celular

Podemos clasificar el transporte de iones y moléculas pequeñas como en la fig. 4-4.

Transporte pasivo

El transporte pasivo es el pasaje de moléculas a través de la membrana plasmática debido a la existencia de una diferencia de concentración de dichas moléculas entre ambos lados de la membrana. Existirá un flujo neto desde el medio más

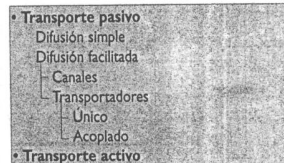


Fig. 4-4. Clasificación del transporte de iones y moléculas pequeñas.

concentrado hacia el menos concentrado. Si lo que se va a transportar es un ion, este se moverá a favor de su gradiente electroquímico (para profundizar estos conceptos leer el capítulo 3).

Difusión simple

El fenómeno de la difusión puede ser atribuido a que las moléculas que constituyen una solución se hallan en continuo movimiento, debido a la agitación térmica. Esto es tanto válido para el solvente como para el soluto. Sin embargo, cuando el término de difusión se aplica al pasaje de una especie dada a través de una membrana, el mecanismo molecular es menos simple, y depende de la especie considerada.

Hemos estudiado con detalle el fenómeno de la difusión en el capítulo 3, donde se han descrito las leyes que la rigen. Analizaremos aquí su aplicación en el caso de las membranas biológicas.

Supongamos que dos compartimientos están separados por una membrana de espesor Δx , superficie A y que entre ambos lados de ésta existe una diferencia de concentración $\Delta C = C_2 - C_1$ (fig. 4-5). Diremos que la molécula atraviesa la membrana por difusión simple si el flujo neto observado (J) es directamente proporcional a la diferencia de concentración.

$$J = P_s \cdot A \cdot \Delta C$$

$$J = \text{moles} \cdot \text{seg}^{-1}$$

P_s es el coeficiente de permeabilidad, ya definido (capítulo 3). Recordemos que se determina experimentalmente y es la resultante de dos factores en general difíciles de conocer: el espesor de la membrana (Δx) y el coeficiente de difusión

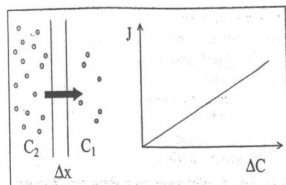


Fig. 4-5. Esquema de una membrana celular que separa dos compartimientos y gráfico de J en función de ΔC .

en la membrana de la molécula considerada (D_m) que generalmente difiere del coeficiente de difusión en agua (D). Luego:

$$P_s = D_m/x$$

Reemplazando en la ecuación anterior:

$$J = \frac{Dm \cdot A \cdot \Delta C}{\Delta x}$$

Hemos llegado a nuestra conocida ley de Fick. El concepto fundamental a retomar es que el pasaje por difusión es linealmente proporcional a la diferencia de concentración (ver figura 4-5). Sin embargo, es importante no olvidar que el mecanismo de difusión también tiene lugar ante la existencia de dos flujos unidireccionales, que dan por resultado un flujo neto nulo.

Como vimos anteriormente, algunas sustancias atraviesan la membrana mediante difusión simple. Esto significa que la agitación térmica es suficiente para provocar el pasaje ya que, en cierta manera, podemos decir que la molécula es soluble en la membrana. Este es el caso de los gases respiratorios, las moléculas solubles en lípidos como las hormonas esteroides y algunas pequeñas moléculas como el glicerol (el caso del agua será estudiado más adelante). El movimiento neto de estas especies hacia uno u otro lado estará determinado por la ley de Fick, es decir por la diferencia de concentración entre ambos compartimientos.

Difusión facilitada

El caso de la difusión facilitada es algo más complejo. En principio la molécula considerada es poco permeable o impermeable en la bicapa lipídica pero existe en la membrana otra estructura que facilita su pasaje (canales o transportadores).

Difusión facilitada a través de canales proteicos. El pasaje por canales es especialmente utilizado por los pequeños electrolitos (Na^+ , K^+ , H^+ , Ca^{2+}) y por el agua en ciertos casos (véase más adelante). Como dijimos anteriormente el hecho que la cabeza de los fosfolípidos que forman la bicapa básica de la membrana este cargada eléctricamente, hace que esta represente una barrera muy eficaz para el pasaje de iones. La permeabilidad iónica de esta estructura es entonces muy baja. Los canales son estructuras proteicas que atraviesan la membrana celular y que poseen varias características: son selectivos en menor o mayor grado, es decir que dejan pasar casi exclusivamente a una sola especie iónica (canales de sodio, de potasio, de calcio, etc.). Además pueden sufrir cambios conformacionales que les permiten pasar de un estado abierto a otro cerrado, controlando así la permeabilidad de la membrana considerada. En realidad la regulación de la permeabilidad a una especie dada puede realizarse abriendo o cerrando canales o bien modificando el número de canales en la membrana. Existen distintos tipos de canales y la probabilidad de encontrarlos abiertos o cerrados depende de varios factores:

- **Canales voltaje dependientes:** cambian su probabilidad de permanecer más tiempo abiertos en respuesta a cambios en el potencial de la membrana.
- **Canales sensibles a presión:** responden ante un estímulo mecánico.
- **Canales ligando dependientes:** dependen de la unión de una molécula específica.

El control de la permeabilidad por canales es la base de los fenómenos de excitabilidad, como se verá en el capítulo siguiente.

Un canal abierto deja pasar entre 10^6 y 10^8 iones por segundo, esto es por lo menos, tres órdenes de magnitud mayor a lo transportado por una bomba o un transportador y es alrededor de 11 ór-

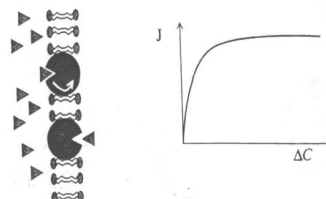


Fig. 4-6. Difusión facilitada por proteínas transportadoras. Mecanismo y gráfico del flujo (J) en función de la diferencia de concentración. El lento crecimiento de la función, superado cierto valor de ΔC , indica un proceso de saturación.

denes de magnitud mayor que la difusión de iones a través de la bicapa lipídica.

Antes de terminar con este punto es necesario remarcar dos cosas:

- 1) Los iones se mueven a través de los canales obedeciendo a dos tipos de gradiente: eléctrico y químico. Es decir, en función del gradiente electroquímico. La estructura actúa como una barrera que puede abrirse o cerrarse para que, en función del gradiente, se produzca el movimiento.
- 2) Si bien fueron inicialmente descriptos en las células excitables, hoy se sabe que los canales iónicos se hallan presentes en todas las membranas celulares y presentan características particulares en cada caso.

Difusión facilitada a través de proteínas transportadoras. En este caso la molécula transportada tiene una alta afinidad por el transportador sobre el que se fija. Esta unión es tan específica que, por ejemplo, el transportador de glucosa puede diferenciar a los esteroisómeros de la misma (D-glucosa y L-glucosa). El transportador sufre luego un "movimiento" que lleva a la sustancia transportada hacia el otro lado de la membrana donde es liberada. Una característica fundamental de este mecanismo es que puede funcionar en ambos sentidos. Es decir que el pasaje ocurre como resultado de la probabilidad de encuentro entre la molécula transportada y el transportador, lo que es, a su vez, función de la

concentración de la molécula a uno y otro lado. Esto implica que la posibilidad de un movimiento neto depende, como en el caso de la difusión simple, de la diferencia de concentración. Sin embargo hay dos diferencias fundamentales: 1) La mayor especificidad del pasaje. 2) El mecanismo puede saturarse ya que el número de moléculas transportadoras es limitado. Esto está ejemplificado en la figura 4-6 que representa al flujo (J) en función de la diferencia de concentración en el caso de la existencia de un transportador específico. Como dijimos anteriormente la bicapa lipídica es muy poco permeable a las moléculas cargadas. Es por ello que los iones la atraviesan utilizando estructuras especializadas.

Podemos clasificar a las proteínas transportadoras en:

- **Transporte único (uniport):** la proteína transporta solamente un soluto de un lado a otro de la membrana.
- **Transporte acoplado:** el transporte de un soluto depende de la transferencia simultánea de un segundo soluto:
 - a) **Cotransporte (simport):** cuando se transportan dos o más solutos en la misma dirección.
 - b) **Contratransporte (antiport):** cuando se transportan en dirección opuesta.

Un caso muy importante de cotransporte que muestra cómo el organismo aprovecha al máximo los gradientes químicos es el del cotransportador

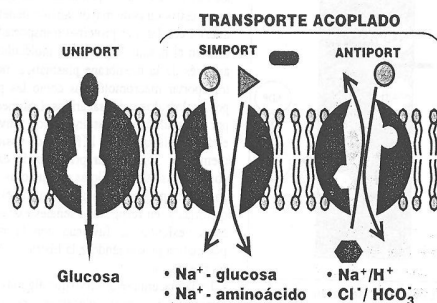


Fig. 4-7. Cotransportador sodio-glucosa.

Na⁺-glucosa (fig. 4-7). La pared del tubo intestinal está tapizada por una capa de células epiteliales. Normalmente existe un gradiente de concentración para el ion sodio entre la luz intestinal y el interior de la célula intestinal. Esto hace que el sodio penetre, por medio de un transportador como el descrito precedentemente. Este proceso es facilitado además, por el hecho que el interior celular es negativo y el sodio positivo. Pero lo que hace interesante el mecanismo aquí descrito es que el transporte de sodio está "acoplado" al transporte de glucosa de manera tal que

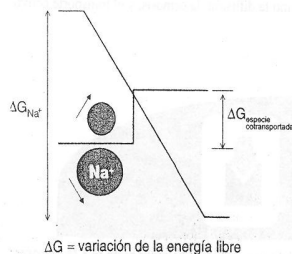


Fig. 4-8. Otro mecanismo de cotransporte mediante la energía, asociada al gradiente iónico del sodio.

una molécula de ésta es "arrastrada" por cada par de iones sodio translocado. El gatillo que dispara el mecanismo de translocación, en condiciones fisiológicas, es la fijación del ion Na⁺. Esto hace que, en lo que respecta al sodio, el movimiento neto se realice a favor de su gradiente electroquímico. Sin embargo en lo que respecta a la glucosa la molécula puede ser transportada por este mecanismo **contra su gradiente de concentración**. La energía necesaria para este transporte proviene de la disipación del gradiente de Na⁺ y es por ello que a este proceso se lo llama "transporte activo secundario". El gradiente de Na⁺ es, en magnitud, mucho más importante que el observado en el caso del glucógeno. Es por ello que la energía asociada a este gradiente iónico es utilizada para la absorción de toda una serie de moléculas (como es el caso de los aminoácidos) por un mecanismo de cotransporte similar al descrito (fig. 4-8).

OTRA FORMA DE CLASIFICAR LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE

Transporte electroneutro: es cuando no se genera diferencia de potencial eléctrico. Por ejemplo si dos aniones (o dos cationes) se mueven "simultáneamente" en sentido contrario, o un anión y un catión se mueven "simultáneamente" en el mismo sentido. En este caso no existe "separación de cargas" a nivel de la membrana.

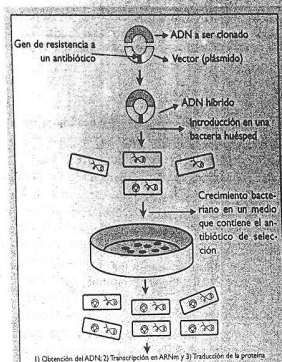
Transporte electrogénico: es cuando se genera un potencial eléctrico. Por ejemplo si se transporta un catión en un sentido o dos cationes en sentidos opuestos pero con flujos diferentes. El movimiento de cationes "arrastra" los aniones correspondientes, es decir hay "separación de cargas" a nivel de la membrana.

Se ha dicho que las moléculas cargadas atraviesan difícilmente la bicapa lipídica. Por otra parte la traslación de un ion en presencia de una diferencia de potencial, puede implicar un gasto de energía. Existen una serie de sistemas que intercambian iones a través de las membranas en forma neutra. En este caso la transferencia es equimolecular en ambos sentidos. Podemos dar como ejemplo a los intercambiadores Na⁺/H⁺ o Cl⁻/HCO₃⁻. El principio general de funcionamiento es el descrito, dependiendo solamente de la concentración relativa de ambos iones en los dos lados de la membrana. Estos intercambiadores son de gran importancia en la regulación del equilibrio ácido-base, ya que modifican el pH de las soluciones a ambos lados de la membrana. Como con todos los transportadores, la naturaleza íntima a nivel molecular del mecanismo de traslocación no se conoce por completo. Sin embargo, muchos transportadores han sido aislados y reconstituidos en membranas artificiales, conservando sus propiedades principales. Son de naturaleza proteica y la ingeniería genética ha permitido avanzar en el "clonado" y elucidación de la estructura.

Otro caso interesante de transportador es el cotransporte sodio-cloro. El transporte acoplado Na⁺-Cl⁻ es eléctricamente neutro pero tiene una diferencia fundamental con los que describimos antes: tiende a crear una diferencia de concentración y en consecuencia "arrastra" agua. Este mecanismo es de importancia en la reabsorción intestinal de agua y electrolitos. En este caso, una vez más, el motor del sistema es el gradiente de concentración de Na⁺ entre la luz intestinal y el interior de la célula absorbente.

CLONADO DE UNA PROTEÍNA

La identificación y purificación de las proteínas transportadoras y/o canales por técnicas bioquímicas, ha sido muy difícil debido a la baja expresión de



las mismas en las membranas biológicas y a la ausencia de ligandos específicos que permitieran su detección. Es por ello que la utilización de técnicas de biología molecular ha permitido, en estos últimos años, avanzar en profundidad en el conocimiento y estudio de muchas de estas proteínas. El paso fundamental fue lograr la producción de grandes cantidades de la proteína en estudio. ¿Cómo se logra esto? Mediante el clonado del ADN que codifica para dicha proteína (gen).

Ahora bien, ¿Qué significa clonar una proteína? El clonado es un proceso de amplificación de un gen particular mediante su incorporación en una célula huésped y su posterior multiplicación. El clonado del material genético comienza con la inserción del ADN que se desea amplificar en un vector de expresión (plásmido, fago o cósmido) y la propagación de esta molécula híbrida (ADN a clonar + ADN del vector) en un organismo huésped (por ejemplo una bacteria). El vector posee un gen de resistencia a un determinado antibiótico (p.ej. ampicilina) de tal modo que al hacer crecer las bacterias en un medio con antibiótico solo resistirán aquellas que contengan al vector y por lo tanto al ADN clonado.

Este proceso lleva a la amplificación de los ADN de interés en más de 10¹⁰ veces, haciéndose posible el aislamiento y la caracterización del mismo. Debido a que el clonado permite entonces la producción de cantidades del orden de los miligramos de un ADN

dato, esto posibilita la manipulación "in vitro" del gen. Una vez obtenido el gen en gran escala, es posible sintetizar las proteínas correspondientes y estudiarlas.

Transporte activo

En los tres mecanismos vistos hasta ahora (difusión simple, difusión facilitada por transportadores y pasaje por canales) las especies transportadas siguen en general, el gradiente de concentración o electroquímico si se trata de un ion. Sólo se agregaron mecanismos de selectividad y control. En algunos casos se aprovecha, sin embargo, el gradiente a favor para una molécula (Na^+) para transportar otra aun contra gradiente (glucosa). Pero el balance no implica gasto directo de energía metabólica. En el caso de **transporte activo** (primario) la molécula es transportada contra un gradiente de concentración con **gasto de energía metabólica**. Frecuentemente la especie transportada es un ion y el pasaje se realiza también contra un gradiente eléctrico. En este caso hablamos de **transporte activo en contra de un gradiente electroquímico**.

El ejemplo típico y más importante del transporte activo es la salida de Na^+ del interior celular. En casi todas las células el interior es negativo con respecto al exterior. Esto hace que el sodio, ion positivo, tenga tendencia a entrar en la célula, pese a que su permeabilidad es baja. Además existe un gradiente de concentración favorable a la entrada del ion a la célula. Sin embargo, la concentración en el exterior se mantiene por encima de la del interior. Esto ocurre porque el sodio es

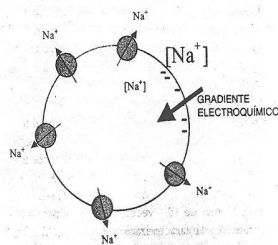


Fig. 4-9. Transporte activo por salida de sodio.

transportado desde el interior hacia el exterior por un **mecanismo activo, que gasta energía metabólica** para vencer al gradiente electroquímico. Esta energía es suministrada generalmente por la hidrólisis del adenosín trifosfato (ATP). El mecanismo de transporte se denomina **bomba de sodio/potasio ATPasa**. Existen también mecanismos de bombeo de otros iones contra un gradiente de concentración: bombas de Ca^{2+} , H^+ , K^+ - H^+ .

El gradiente electroquímico para el Na^+ (fig. 4-9) mantenido por el bombeo de este ion hacia el exterior tiene gran importancia fisiológica, ya que es utilizado, como vimos antes, para transportar otras sustancias necesarias para el organismo celular (glucosa, aminoácidos) en contra de un gradiente de concentración. En forma esquemática diremos que el organismo maneja su equilibrio energético en tres etapas.

1) La energía química proveniente de los alimentos es almacenada y concentrada en forma de moléculas de alta energía (por ejemplo ATP).

2) La energía química del ATP es utilizada para mantener un gradiente de concentración, fundamentalmente de Na^+ (bomba de sodio).

3) Este gradiente electroquímico es utilizado en diversas funciones celulares (transporte, manejo de la información, producción de trabajo mecánico en el músculo, etc.).

El transporte de Na^+ a través de la bomba es electrogénico y puede ser estimulado por diferentes mecanismos. Uno de ellos es la concentración del sodio intracelular: al aumentar la misma aumenta la velocidad de bombeo. Esto ha hecho que se puedan aplicar a este proceso las leyes de la "cinética enzimática", que describen la evolución de una reacción catalizada por una enzima. En este caso la enzima (E) es la "sodio/potasio ATPasa" que cataliza la transferencia del sodio que actúa como sustrato (S). El producto final es el sodio transportado hacia el otro lado de la membrana.

Terminaremos este punto sobre transporte activo regresando a la síntesis del ATP. La misma se realiza en las membranas internas o "crestas" mitocondriales e involucra un fenómeno particular de transporte: la transferencia de electrones. Es

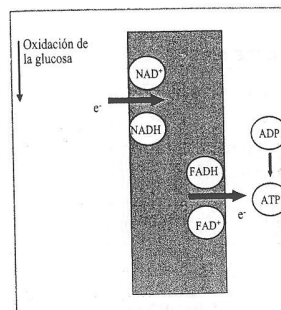


Fig. 4-10. Reacciones en cascada en las que intervienen proteínas de la membrana mitocondrial y culminan en la síntesis de ATP.

así que la oxidación de la glucosa lleva, por una serie de reacciones en cascada que ocurren en proteínas inmersas en la membrana de la mitocondria (NAD: nicotina-adenina dinucleótido, FAD: flavina-adenina dinucleótido) a la transferencia de un electrón que es luego utilizado en la síntesis del ATP. La figura 4-10 es un esquema incompleto y simplificado de ese proceso, sólo pretende una visión global y aproximada de un fenómeno complejo que se estudiará en detalle más adelante.

Transporte de macromoléculas y partículas. Los mecanismos descritos hasta aquí involucran

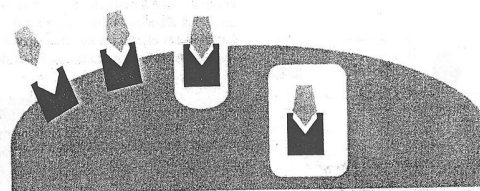


Fig. 4-11. Endocitosis. Antes de su ingreso en la célula, una molécula es reconocida por receptores específicos de membrana, por los cuales la sustancia tiene afinidad.

el pasaje a través de la membrana celular de moléculas relativamente pequeñas. Sin embargo, a veces estructuras de mayor tamaño penetran en el interior celular. Las proteínas transportadoras que median el pasaje de pequeñas moléculas polares a través de la membrana plasmática, no pueden transportar macromoléculas como las proteínas, polinucleótidos y polisacáridos. Los mecanismos por los cuales estas sustancias son transportadas están relacionados con la fusión de vesículas a la membrana. Pueden ser procesos de **exocitosis**, como el caso de las células productoras de insulina, que empaquetan a la hormona en vesículas secretoras y, en respuesta a señales extracelulares, estas vesículas se fusionan con la membrana plasmática produciéndose la liberación de insulina al exterior.

En la placenta se observó que algunas proteínas atraviesan la barrera placentaria pero con una gran selectividad. Así, por ejemplo, el feto puede discriminar entre una gamma globulina materna y una extraña. Receptores presentes en la membrana "reconocen" a la proteína en cuestión. Una vez fijada la macromolécula se desencadena una reacción de internalización denominada **endocitosis**. Pero lo interesante es el proceso previo de reconocimiento por receptores (fig. 4-11).

Algo similar ocurre en el caso de la fagocitosis, por ejemplo, de bacterias por los macrófagos. En contra de lo que se creía anteriormente, el proceso es altamente específico y presupone que se reúnen las características de una reacción "antígeno-anticuerpo".

La endocitosis no es un proceso que se dé, como la difusión, la ósmosis, y el transporte activo,

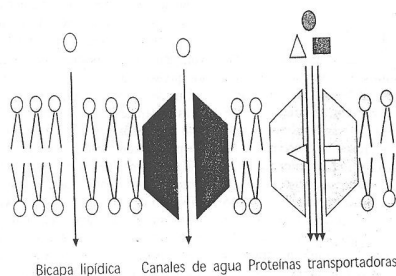


Fig. 4-12. En el presente se acepta que el agua atraviesa la membrana plasmática por dos vías posibles: por difusión a través de la bicapa lipídica o por canales específicos. También se ha sugerido el cotransporte de agua con otros solutos mediante proteínas de membrana.

en todas las células de un ser humano. Es un sistema especializado de algunas células y de algunos epitelios.

En resumen podemos decir que mientras los procesos estudiados hasta aquí son muy similares en diferentes sistemas celulares y en diversas especies, la internalización de macromoléculas se asocia a lo que se denomina reconocimiento de lo extraño: una molécula que desencadena un fenómeno de internalización en una célula puede no inducir ninguna respuesta en otra.

Transporte de agua. La mayoría de las células son muy permeables al agua. Así, si un glóbulo rojo es sumergido en una solución hipotónica o hipertónica aumenta o disminuye rápidamente su volumen, respondiendo al gradiente osmótico impuesto. Esto no siempre es así ya que algunas células (por ejemplo las nerviosas) poseen mecanismos de regulación que controlan el volumen celular. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, no existe gradiente osmótico entre el interior y el exterior de la mayoría de las células, siendo los flujos unidireccionales de agua importantes e iguales en ambos sentidos.

Las bicapas lipídicas puras son relativamente permeables al agua, llegándose a valores similares a los observados en las membranas celulares. Es por ello que se acepta que el agua podría atravesar la membrana por un mecanismo similar a la

difusión, si bien con características particulares. Sin embargo en ciertas células, existen canales específicos para agua que permiten acelerar (y eventualmente controlar) el pasaje de esta molécula fundamental.

El movimiento de agua a través de las membranas celulares, estudiado por numerosos autores, ha sido objeto de controversia durante mucho tiempo. En el presente el análisis del problema destaca dos etapas: antes y después del clonado (en 1992 por Agre y col.) del primer canal que permite, con gran selectividad, el pasaje de agua. A partir de esa fecha se han descubierto canales para agua (llamados acuaporinas) en una gran cantidad de estructuras que van desde los vegetales al hombre, incluyendo las bacterias. Actualmente se acepta que el agua puede atravesar la membrana plasmática por dos vías diferentes (fig. 4-12): por difusión a través de la bicapa o por canales específicos para el agua (acuaporinas). Recientemente, se ha propuesto una vía alternativa para el pasaje de agua por co-transporte con distintos solutos a través de proteínas de membrana (ej. cotransportador Na^+ -glucosa, H^+ -lactato, etc.). Esta nueva hipótesis, de gran importancia, está aun en su fase de discusión y verificación.

LOS CANALES DE AGUA (ACUAPORINAS). La distribución de las acuaporinas en mamíferos (cuadro 4-1) está relacionada con su función:

◆ Cuadro 4-1. Acuaporinas

Nombre	Ubicación	Características
AQP0 MIP	Cristalino del ojo.	Insensible a mercurio (inhibidor del pasaje de agua). Permeable a glicerol.
AQP1 (CHIP-28)	Glóbulo rojo. Riñón: túbulo proximal (membrana apical y basolateral), asa delgada descendente, vasa recta descendente. Endotelio de la córnea, iris, epitelio cristalino y ciliar. Plexo coroideo (membrana apical). Aparato reproductor masculino. Utero y placenta. Conducto hepático biliar y vesícula biliar. Endotelio capilar y venular. Epitelio de la tráquea, endotelio y epitelio alveolar. Miocardio.	Ampliamente distribuida. Sensible a mercurio. En general es constitutiva (esta siempre en la membrana). En colangiocitos es regulada por la secreción.
AQP2 (WCH-CD)	Células principales del túbulo colector (vesículas intracelulares y membrana apical).	Regulada hormonalmente por la vasopresina. Sitio de fosforilación para la PKA. Sensible a mercurio. Mutaciones en seres humanos: diabetes nefrogénica insípida.
AQP3 (GLIP)	Células principales del túbulo colector de riñón (membrana basolateral). Colon (membrana basolateral). Vejiga urinaria. Epitelio de la tráquea.	Membranas basolaterales. Constitutiva, canal de salida. Sensible a mercurio. Permeable al glicerol.
AQP4 (MIWC)	Cerebro: hipotálamo, células de Purkinje y ependimales. Núcleo supraóptico y para-ventricular. Células de túbulo colector, células principales, (membranas basolaterales). Células parietales del estómago, colon. Conductos excretorios de glándula salival y la crinal. Epitelio bronquial y traqueal. Sarcolema del músculo esquelético. Ojo: retina y cuerpo ciliar.	Insensible al mercurio. Reabsorción del fluido espinal. Osmorrecepción. Sitio de fosforilación para la PKA.
AQP5	Glándula salival y lacrimal (membrana apical). Epitelio de la córnea. Tejidos pulmonares.	Secreción lacrimal y salival. Sitio de fosforilación para la PKA. Sensible a mercurio.

Continúa en la página siguiente.

◆ Cuadro 4-1. Aquaporinas (Continuación)

Nombre	Ubicación	Características
AQP6 hKID	Sólo en riñón humano.	Sensible a mercurio.
AQP7	Testículo (espermátidas maduras).	Insensible a mercurio. Permeable al glicerol. Permeable a la urea.
AQP8	Testículo (todos los estadios de la espermatogénesis). Hígado y páncreas.	Sensible a mercurio.
AQP9	Hígado. Testículo: en la superficie interna de los túbulos seminíferos y en células de Leydig. Leucocitos periféricos.	Permeable al glicerol. Permeable a la urea. Sensible a mercurio.

• La acuaporina 1 (AQP 1) media la reabsorción de fluido en el túbulo proximal del riñón, la secreción de humor acuoso y del líquido cerebro espinal y es responsable de la homeostasis del agua pulmonar.

• La acuaporina 2 (AQP 2) media la permeabilidad del colector del riñón (membrana apical) regulada por la hormona antidiurética. Se ha descrito que ciertas mutaciones de esta proteína causan diabetes insípida nefrogénica.

• La acuaporina 3 (AQP 3) que se encuentra en la membrana basolateral del tubo colector es la vía de salida para el agua reabsorbida por la acuaporina 2 (en la membrana apical).

• La acuaporina 4 (AQP 4) es abundante en el cerebro y probablemente participe en la reabsorción del líquido cerebroespinal, en la osmoregulación y en la regulación de edema cerebral.

• La acuaporina 5 (AQP 5) media la secreción en las glándulas salivares y lacrimales y también abunda en el epitelio alveolar.

• Las acuaporinas 6, 7, 8 y 9 han sido clonadas recientemente y aún no esta clara su función.

Transporte de gases, moléculas hidrosolubles, moléculas liposolubles, iones y macromoléculas. Resumiremos aquí lo que explicamos en los puntos anteriores:

• En general los gases se difunden libremente a través de la bicapa. Sin embargo, pueden observarse diferencias relativas de permeabilidad de importancia en los fenómenos respiratorios.

• Las moléculas liposolubles pueden atravesar, como ya hemos dicho, la membrana celular con cierta facilidad (las hormonas esteroideas, por ejemplo).

• Las moléculas hidrosolubles son en general impermeables a la bicapa lipídica y necesitan mecanismos especiales. Así los azúcares y los aminoácidos atraviesan la membrana gracias a los transportadores específicos.

• Los iones atraviesan la membrana celular por mecanismos diversos. Existe el pasaje por canales, por transportadores y por sistemas de bombeo.

• En general las macromoléculas son impermeables. Sólo en el caso en que la célula posea receptores específicos para la misma, ésta puede ser reconocida e internalizada.

Lo resumido en este punto es algo esquemático y lleva a generalizaciones que no siempre se cumplen. La profundización de los conocimientos sobre la fisiología del transporte nos lleva a conocer mecanismos más y más complejos a medida que se avanza en la investigación de estos fenómenos.

BARRERAS EPITELIALES. ESTRUCTURA E IMPORTANCIA

Características generales

Anteriormente definimos al organismo como un **compartimiento volumétrico** separado del medio externo por una serie de barreras epiteliales: la piel, los epitelios digestivos, respiratorios y renales. A través de estas barreras se produce un intenso intercambio de materia y energía. Una barrera epitelial típica (que se esquematiza en la figura 4-13) está formada por una serie de células unidas por las denominadas **uniones estrechas** ("tight-junctions"). Estas células epiteliales reposan generalmente sobre una capa de tejido conjuntivo y músculo. En el ejemplo mostrado se trata de un epitelio con solo una capa de células. En otros puede haber más de una capa celular.

Por debajo de la capa de células epiteliales se ubican, por lo general, la lámina densa, las capas musculares y la capa serosa, con sus capilares. Es por ello que se denomina **lado seroso** al lado del epitelio que "mira" hacia el intersticio. La membrana de la célula epitelial que está en contacto con el lado seroso se llama membrana basal.

Se llama membrana apical a la membrana de la célula epitelial que está en contacto con la luz. Este lado se conoce como **lado mucoso**.

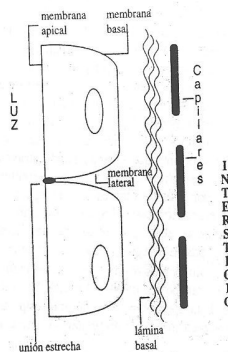


Fig. 4-13. La barrera epitelial.

Los epitelios no son solo barreras que nos protegen del medio ambiente sino que además regulan lo que intercambiamos con el medio interno. Los epitelios participan en el mantenimiento del volumen y la composición de los compartimientos que separan.

Una de las características principales de las células epiteliales es su polaridad. Que una célula esté polarizada significa que la permeabilidad y las propiedades de transporte de sus membranas son diferentes, lo cual permite la transferencia de materia en un sentido dado. Por ejemplo, la distribución de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ es diferente en ambas caras del epitelio. Como las propiedades de las membranas basal y lateral son muy parecidas se las conoce como membrana basolateral. Las bombas $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ se encuentran principalmente localizadas en la membrana basolateral de las células epiteliales.

UNIÓN ESTRECHA O ZÓNULA OCCLUDENS

En la zónula ocluyente las membranas de dos células contiguas se fusionan, desapareciendo totalmente el espacio extracelular. Por allí se pensó que no podía pasar nada y se la llamó unión estrecha (en inglés: "tight-junctions"). Luego se encontró (especialmente en epitelios abiertos) que estas uniones permitían el pasaje de agua, iones y algunas moléculas de mayor tamaño.

Epitelios "cerrados" y "abiertos"

Los epitelios pueden clasificarse en "cerrados" o "abiertos" en función de la eficiencia del sellado a nivel de las uniones estrechas y por sus características eléctricas. En un epitelio "cerrado" (en inglés "tight") la unión estrecha es relativamente impermeable, lo que hace que la resistencia eléctrica transepitelial sea alta. Esto dificulta la transferencia pasiva de iones a través de la barrera. Existe una alta diferencia de potencial transepitelial, debido a que estos epitelios tienen una buena capacidad de mantener gradientes. Ejemplos: colon, túbulo colector de riñón.

Todo lo contrario ocurre en los epitelios "abiertos" (en inglés "leaky") donde la unión estrecha es más permeable, existe una alta conductividad a los iones, la resistencia eléctrica es más baja, tie-

nen una diferencia de potencial eléctrico baja y poca capacidad de mantener gradientes. Como no pueden mantener gradientes, la reabsorción transepitelial es isotónica. Tienen mayor capacidad para mover agua, aun en ausencia de un gradiente osmótico, entre las soluciones externas e internas en comparación con los epitelios cerrados. Los epitelios leaky se encuentran en órganos responsables del transporte de grandes volúmenes de agua. En seres humanos, el túbulo proximal (180 L/día), el intestino delgado (10 L/día) y tejidos glandulares reabsorben o secretan un total de hasta 200 L diarios. Se puede también mencionar la vesícula biliar y el epitelio del plexo coroideo encargado de la producción de líquido cefalorraquídeo.

CARACTERIZACIÓN DE UN EPITELIO

La clasificación en cerrados y abiertos se basa en estudios de diferentes epitelios que han sido montados en cámaras de Ussing, en las cuales se pueden reproducir "in vitro" las condiciones fisiológicas del sistema. Esta cámara (ver la figura) está constituida por dos piezas que permiten colocar, entre ambas, un epitelio aislado y crear así dos compartimientos diferentes (mucoso y seroso). En ellos se pueden colocar electrodos para medir, por ejemplo, la diferencia de potencial, la resistencia eléctrica y la corriente entre ambos lados del epitelio. En este sistema también se puede estudiar el transporte de solutos mediante la técnica de marcación isotópica (flujos unidireccionales) o bien el transporte neto de agua, como veremos más adelante.

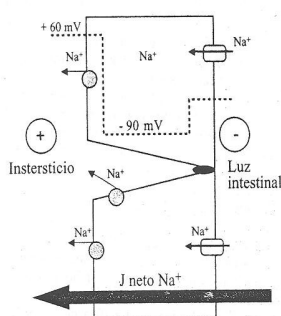
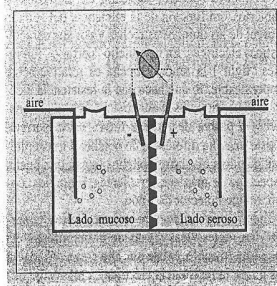


Fig. 4-14. Transporte activo de sodio a través del epitelio intestinal.

Mecanismos de transporte en barreras epiteliales

Muchos son los mecanismos de transporte a través de las barreras epiteliales. Describiremos aquí los más importantes.

Transporte de sodio

En la mayoría de las barreras epiteliales se observa un transporte neto de sodio entre ambos lados de la estructura. Tomemos como ejemplo el epitelio intestinal. Como en todas las células, la concentración interna de Na^+ es baja (12 mEq/L) y el potencial intracelular negativo. En general la concentración de Na^+ en la luz del intestino es alta, por lo que existe un gradiente electroquímico favorable a la entrada de sodio hacia la célula. Esto ocurre vía transportadores o canales como los ya descriptos. Una vez en el interior celular, el sodio es bombeado, ahora sí contra un gradiente electroquímico, hacia el intersticio.

La presencia del transporte activo de sodio genera una diferencia de potencial transepitelial: el lado intersticial se hace positivo con respecto al lado luminal (fig. 4-14). En realidad existe un perfil de potencial transepitelial que es el que se muestra en la figura superpuesta. El sodio, al entrar a la célula, cae en un "pozo de potencial ne-

gativo". El esquema muestra que el lado luminal es positivo con respecto al interior, pero negativo con respecto al lado intersticial.

La diferencia de potencial generada por el sodio al ser transportado "arrastra" generalmente a un ion negativo (cloruro o bicarbonato, por ejemplo). Si el epitelio es "abierto", como en el caso del túbulo contorneado proximal del riñón, el cloro puede "seguir" al sodio fácilmente y la diferencia de potencial prácticamente se anula. Si el epitelio es "cerrado" el cloro sigue al sodio con mayor dificultad, y la diferencia de potencial es mayor (túbulo contorneado distal).

El transporte activo de sodio transepitelial está asociado a toda una serie de mecanismos de transporte:

a) **Cloruro de sodio o bicarbonato de sodio.** Por el mecanismo de arrastre que explicamos antes se absorben, en distintos epitelios, cantidades importantes de estas sales.

b) **Aminoácidos.** Los aminoácidos atraviesan los epitelios por mecanismos de cotransporte con el sodio, lo que constituye la primera etapa de su pasaje transepitelial. Esto se observa tanto en el intestino como en el riñón.

c) **Azúcares.** Ciertos monosacáridos, y en especial la glucosa, son transportados en el riñón y en el intestino por un mecanismo similar al de los aminoácidos. La absorción de aminoácidos y monosacáridos es altamente específica cuando se efectúa por medio de un cotransporte. Así por ejemplo el sistema puede absorber D-glucosa pero no L-glucosa.

d) **Agua.** En el intestino, riñón, vesícula biliar, etc. la reabsorción de sales induce una importante reabsorción de agua, por arrastre osmótico (fig. 4-15). En los epitelios existen dos vías posibles para el pasaje de agua: la vía paracelular (entre las células) y la vía transcelular (a través de la célula).

Movimientos de agua en las barreras epiteliales

Fuerzas impulsoras del movimiento de agua a través de barreras epiteliales

1. **Gradiente de presión hidrostática (ΔP):** se acepta generalmente que el flujo neto de agua

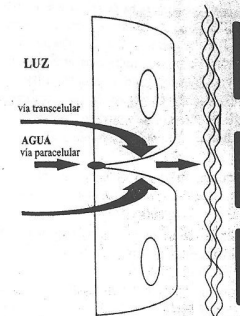
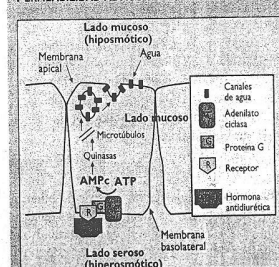


Fig. 4-15. Esquema de la reabsorción epitelial de agua por arrastre osmótico.

PERMEABILIDAD AL AGUA DEL TUBULO COLECTOR



Entre la luz de los colectores renales y el intersticio se genera, por un mecanismo que se estudiará en nefrología, una gran diferencia de osmolaridad. La pared del colector renal es una barrera epitelial monocelular. Su borde luminal puede modificar enormemente su permeabilidad al agua. Esto es controlado por la hormona antidiurética que, en función de las necesidades del organismo, permeabiliza en mayor o menor grado, la pared del colector. El agua se reabsorbe pasivamente siguiendo el gradiente osmótico existente. En lo que respecta al

mecanismo molecular, se ha descrito que en condiciones de ausencia total de hormona antidiurética, la pared del colector no posee canales para agua (AQP 2). Los mismos se hallan almacenados en vesículas citoplasmáticas. Bajo la acción de la hormona las vesículas se fusionan con la membrana apical y los canales de agua se incorporan a la misma, aumentando así su permeabilidad al agua.

asociado a un ΔP ocurre por la vía paracelular. Un ejemplo es la filtración del plasma en el glómerulo renal o en los capilares sistémicos.

2. **Gradiente de presión osmótica, transepitelial ($\Delta \Pi$):** estos movimientos pueden ser paracelulares o transcelulares.

Paracelulares: las proteínas plasmáticas que no atraviesan la pared del capilar, crean un gradiente de presión osmótica que mueve agua por la vía paracelular, desde el espacio intersticial hacia el interior de los vasos sanguíneos.

Transcelular: en ciertas barreras epiteliales, como el túbulo colector de los mamíferos y la vejiga urinaria de los anfibios, existe una diferencia en la permeabilidad osmótica (P_{osm}) entre la membrana basolateral y apical. La membrana basolateral tiene una alta P_{osm} mientras que la de la apical es baja. Bajo la acción de la hormona antidiurética (ADH) se incorporan canales de agua a la membrana apical aumentando de esta manera la permeabilidad al agua.

3. **Flujo neto de agua asociado al transporte iónico** (se observa en ausencia de ΔP y $\Delta \Pi$):

En distintos tejidos como la vesícula biliar, el intestino delgado y el túbulo proximal renal, el agua y las sales son reabsorbidas en forma isotónica. La explicación más aceptada de este movimiento de agua en ausencia de gradientes (ΔP y $\Delta \Pi$), es la de gradiente sostenido (Standing gradient) (fig. 4-16). De acuerdo con este modelo, el NaCl , por ejemplo, se acumularía en los espacios intercelulares como consecuencia del transporte activo en la membrana basolateral. Este espacio se hace hipertónico, y el agua podría entrar por la tight-junction induciendo la dilatación y creando un gradiente hidrostático que puede mover el fluido hacia el lado seroso. El movimiento de agua también puede ocurrir transcelularmente en los epitelios que presentan canales de agua en la membrana apical.

Como se ve en el esquema los gradientes aparecen en el seno del epitelio y es por ello que se suele hablar en este caso de "reabsorción isosmótica".

El agua es "arrastrada" osmóticamente por las sales que se reabsorben, toda sal no reabsorbida implica una cantidad de agua que queda en la luz tubular. Este es el mecanismo de acción de los diuréticos que inhiben la reabsorción de electrolitos. De la misma manera todo elemento osmóticamente activo (glucosa, NaCl) que no se reabsorba, arrastra agua hacia la orina y actúa como diurético.

Así como la reabsorción isosmótica de agua es responsable del reintegro de 95 litros de agua por día en los túbulos renales, de los 2 litros que llegan en 24 horas a la válvula ileocecal, 1,95 litros son, en promedio, reabsorbidos por el intestino grueso por mecanismos similares.

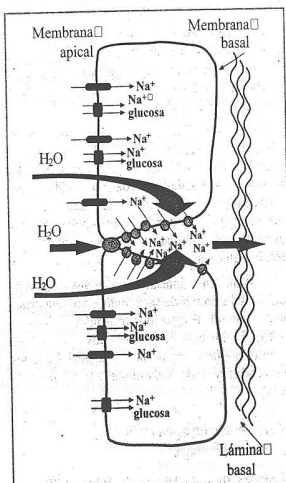


Fig. 4-16. Modelo de gradiente sostenido (standing gradient), para explicar la reabsorción isotónica de agua en ciertos epitelios.

Otro órgano donde la reabsorción isosmótica es importante es la vesícula biliar, que se muestra generalmente como el prototipo de este tipo de movimiento. Se trata de un típico epitelio "abierto" en el que la diferencia de potencial transepitelial es prácticamente nula.

El estómago, el hígado y el páncreas son fundamentalmente secretorios y los mecanismos de formación de estas secreciones escapan al nivel de esta obra. Sólo diremos aquí que en este caso el "arrastré osmótico" se produce desde el intersticio hacia la luz.

El intestino delgado es, en condiciones fisiológicas, un órgano fundamentalmente absorbente. La reabsorción de Na^+ juega aquí un rol capital y se acepta actualmente que el movimiento osmótico paracelular de agua hacia el intersticio, producido por la absorción de sales, podría producir, por arrastre, la absorción inespecífica de moléculas de cierto tamaño.

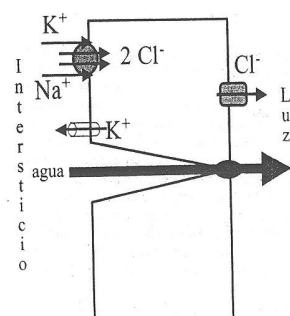


Fig. 4-17. Mecanismo de secreción electrogénica de cloro, presente en varios epitelios.

Epitelios secretorios y epitelios absorbentes

En los epitelios absorbentes el transporte se realiza desde la luz de una cavidad transcelular (vesícula biliar, intestino, túbulo renal) hacia el medio interno. La reabsorción de sales y solutos arrastra agua, lo que implica un componente de reabsorción neto de agua y de solutos. En otros casos el fenómeno ocurre en sentido inverso y hablamos de un epitelio secretor.

Existe un mecanismo común de secreción electrogénica de Cl^- en varios epitelios como el intestino delgado, el colon, la córnea y la tráquea. El modelo propuesto en intestino es el que se muestra en la figura 4-17.

El Cl^- , el Na^+ y el K^+ entrarían a la célula por un transportador ubicado en la membrana basolateral. Este transporte es electroneuro ya que transporta, en forma conjunta, estos iones en una relación: $2 \text{Cl}^- : 1 \text{Na}^+ : 1 \text{K}^+$. El Na^+ luego sale de la célula por la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa, resultando un flujo neto, transcelular, de Na^+ igual a cero. El Cl^- se acumula en la célula y luego sale hacia la luz intestinal a través de un canal que se encuentra en la membrana apical. El K^+ que entró, en forma conjunta con Na^+ y Cl^- , es reciclado hacia el intersticio por un canal de K^+ que se encuentra en la membrana basolateral.

El sistema descrito opera "lentamente" en condiciones fisiológicas, pero puede ser estimulado por ciertos agentes, como la toxina colérica. Esta toxina no produce un daño estructural en el epitelio intestinal sino que provoca un aumento de la secreción.

La toxina colérica estimula la adenilato ciclasa, enzima que promueve la formación de AMPe a partir de ATP. El aumento de los niveles de AMPe estimula, entre otras cosas, mayor permeabilidad al Cl^- en la membrana apical y un aumento del flujo de iones y agua hacia la luz intestinal. Produciéndose de esta manera la diarrea. Las diarreas infecciosas, con participación de este tipo de toxinas se llaman diarreas secretoras.

TRATAMIENTO DE LAS DIARREAS SECRETORAS
Un enfermo de cólera puede perder hasta un 5% del agua corporal en una hora. La mucosa de su intestino no puede reabsorber todo el volumen que aparece en la luz intestinal. Como no existe una droga que inhiba la permeabilidad al Cl^- solamente de la mucosa intestinal, lo que se hace es restablecer y mantener la hidratación del paciente. Esto se logra con un tratamiento de rehidratación oral que consiste en darle al paciente, luego de cada deposición y en pequeños sorbos, un vaso (200 ml) de una solución recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Composición de la solución recomendada por la OMS:

NaCl	3,5 g
KCl	1,5 g
NaHCO ₃	2,5 g
Glucosa	20,0 g
H ₂ O c.s.p.	1 litro

El desarrollo de este tratamiento se basa en el hecho que la toxina no afecta el transportador Na⁺-glucosa. En condiciones normales el Na⁺ y la glucosa son cotransportadas desde la luz intestinal hacia el interior celular y la fuerza impulsora es el gradiente

electroquímico favorable a la entrada de Na⁺. Si administramos oralmente glucosa a un enfermo con diarrea secretoria, la glucosa podrá entrar a la célula siguiendo su gradiente de concentración, convirtiéndose en una fuerza impulsora para la reabsorción de Na⁺. De esta manera también aumentará la reabsorción de agua.

Las concentraciones de Cl⁻, Na⁺, K⁺ y HCO₃⁻ de la solución recomendada por la OMS son similares a las que pierde, por las heces líquidas, un enfermo con diarrea secretoria.

Si la deshidratación es grave, habrá que recurrir rápidamente a la hidratación intravenosa.

Bases físicas de los fenómenos bioeléctricos

5

INTRODUCCIÓN

En el cuerpo humano existe un sistema muy eficiente que permite conducir información para que el cerebro la procese y actúe en consecuencia: el sistema nervioso. La información puede llegar desde el mismo cuerpo (otro tejido u órgano) o desde el exterior a través de los sentidos. En una primera etapa, y a pesar de lo diverso que puede ser el origen de la señal, ésta es traducida para terminar convirtiéndose en una señal eléctrica. Mientras que un mensaje por **vía hormonal** viaja por sangre y tiene intervalos de tiempo relativamente largos (minutos o segundos) para inducir una respuesta, la **vía nerviosa** utiliza apenas fracciones de segundo para generarla.

La velocidad de conducción promedio de un nervio se estima en 30 m.s⁻¹. Esto significa que, por ejemplo, para reaccionar frente al hecho de por ejemplo pincharnos con una espina la respuesta nerviosa requerirá fracciones de segundo (pueden ser 0,020 s o 20 ms). Esto es mucho más eficiente que si dependiéramos de una respuesta por la vía hormonal.

En el cuerpo humano existen sistemas o estructuras que actúan como transductores, transformando una forma de energía en otra (por ejemplo, calórica en eléctrica). Esto se produce esencialmente en los tejidos excitables.

En este capítulo veremos las bases físicas de la bioelectricidad para poder comprender el papel

que juegan las señales eléctricas en los organismos vivos. Así podremos analizar luego la génesis del potencial de membrana, su función y cómo puede modificarse; el potencial de acción; las corrientes iónicas y todo lo que se relacione con la transducción de señales eléctricas.

LOS CONCEPTOS DE CARGA Y DIFERENCIA DE POTENCIAL

Para el estudio de la neurofisiología se utilizan frecuentemente los conceptos de carga (*q*), diferencia de potencial (ΔV), resistencia (*R*) y conductancia (*g*). Explicaremos aquí los fundamentos de dichas magnitudes, utilizando ejemplos tomados de la electrofisiología celular.

Carga

Entre los cuerpos existen dos grandes tipos de interacciones:

- **Gravitatorias**, en las cuales intervienen las masas de los cuerpos.
- **Eléctricas**, en las cuales intervienen las cargas y son independientes de las masas de los cuerpos.

Llamamos interacciones eléctricas a los fenómenos de atracción o repulsión que se observan entre cargas positivas (protones, iones positivos) y/o negativas (electrones, iones negativos).

Una carga es justamente un cierto número de electrones (carga negativa) o de protones (carga

positiva). Se llama **carga elemental** a la cantidad de carga asociada a un electrón, a un anión monovalente, a un protón o a un catión monovalente. La unidad de carga en el SIU (Sistema Internacional de Unidades, ver Apéndice) es el **coulomb** y un electrón tiene una carga de 1.602×10^{-19} C. Un protón tendrá igual cantidad de carga pero signo contrario.

Como definimos en el capítulo 2, las sustancias electrolíticas son aquellas que en contacto con el agua se disocian en iones. Los fenómenos biológicos se desarrollan en un medio acuoso e intervienen en ellos las membranas biológicas. Una de las sustancias electrolíticas más importante del cuerpo humano es el NaCl disuelto en agua.

ALGUNOS EJEMPLOS

Los átomos que componen ciertos materiales tienden a retener sus electrones o volverse más estables en presencia de electrones adicionales. Existen también otros materiales que están compuestos por átomos que se vuelven más estables cuando pierden electrones. Esto hace que se produzcan transferencias de electrones entre un material y otro. Un ejemplo clásico es la atracción de pedacitos de papel que se produce al acercar una varilla de vidrio que ha sido frotada contra una tela de seda. Lo que sucede es que al frotar la varilla ha habido transferencia de cargas entre ambos materiales. Luego, los pedazos de papel son atraídos por la varilla al quedar cargados con carga de distinto signo que el vidrio.

La constante de Faraday

Si consideramos un mol de electrones (6.022×10^{23} electrones) o bien un mol de iones K^+ , Cl^- o Na^+ (6.022×10^{23} iones), podemos calcular la carga total de un mol monovalente:

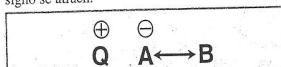
$$6.022 \cdot 10^{23} e^- \times 1.602 \cdot 10^{-19} \text{ coulomb} = 96.472 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Este valor se puede aproximar a $96.500 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1} = 1 \text{ Faraday}$

De acuerdo con lo que se ha explicado en los capítulos 2 y 3, un equivalente de cualquier especie iónica contiene el mismo número de cargas. La cantidad de carga de un equivalente es por lo tanto de $96.500 \text{ C} \cdot \text{mol}^{-1}$, valor que se conoce como **constante de Faraday**.

Potencial eléctrico

Regresemos a las interacciones eléctricas y supongamos que tenemos una carga positiva "fija" en el plano del papel en el punto Q y una carga negativa móvil, por ejemplo en el punto A. Como las cargas de diferente signo se atraen, si se desea alejar a la carga negativa de la positiva hacia el punto B se deberá realizar un trabajo. Ese trabajo es la energía que se debe suministrar para separar las cargas de A y Q. Cuanto más energía se entregue, mayor distancia se podrá poner entre las cargas. Se puede definir entonces **diferencia de potencial** como la energía necesaria para separar dos cargas unitarias a una determinada distancia. De la misma manera, si la carga negativa se desplaza de B hacia A, realiza un trabajo que consiste en la liberación de una cierta cantidad de energía ya que al ser ambas cargas de diferente signo se atraen.



La diferencia de potencial entre los dos puntos es igual a la energía asociada al desplazamiento de una carga entre estos dos puntos. De lo anterior se desprende que cuando una carga se desplaza en las condiciones mencionadas, cede o recibe una cierta cantidad de energía E , dada por la relación

$$E = V \cdot q$$

Como E no es un valor absoluto sino una diferencia de E , llamaremos entonces diferencia de potencial (ΔV) entre los puntos A y B al cociente entre la energía liberada o suministrada (ΔE) y la carga desplazada (q)

$$\Delta V_{AB} = \Delta E/q$$

Cuando la energía asociada al desplazamiento de una carga de 1 coulomb es de 1 joule, decimos que la diferencia de potencial es de 1 volt.

$$\text{Volt} = \text{Joule/Coulomb}$$

La diferencia de potencial se indica indistintamente con los símbolos V o E .

MATERIALES CONDUCTORES Y NO CONDUCTORES

Los diferentes materiales pueden caracterizarse por la energía necesaria para desplazar cargas de diferente signo en su seno. Es así como se habla de materiales que son buenos conductores (por ejemplo, alambre de cobre) y otros que son aislantes (por ejemplo, madera). Los conductores se diferencian de los aislantes en que para una diferencia de potencial dada, los primeros permiten desplazar muy fácilmente cargas mientras los segundos no.

Una solución muy rica en iones de diferente signo, como lo es la solución del citoplasma es muy buena conductora y, de acuerdo a lo enunciado, la diferencia de potencial entre dos puntos dentro del citoplasma o entre dos puntos de la solución extracelular tendrá valores muy cercanos a cero en estado estacionario. Por el contrario, si los dos puntos considerados están separados por una bicapa lipídica (que es muy buen aislante) la diferencia de potencial que necesitamos para desplazar las cargas es muy alta.

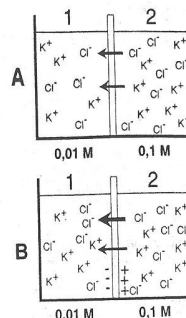


Fig. 5-1. Los iones son impulsados por una fuerza que es la resultante de las diferencias de potencial químico y eléctrico.

Diferencia de energía asociada a un gradiente eléctrico

Debido a que nos interesa entender los fenómenos eléctricos asociados a la biología, las cargas que consideramos serán las de las especies iónicas (aniones y cationes). Podemos calcular la concentración de una especie iónica en particular y saber entonces su carga asociada.

Dijimos que la energía (ΔE) asociada a un gradiente de potencial (ΔV) generado por una carga (q) era

$$\Delta E = \Delta V \cdot q$$

Hemos visto que la carga de un equivalente es igual a la constante de Faraday (F). Si además introducimos como dato al número de oxidación del ion (z), podemos entonces conocer la diferencia de energía asociada a la presencia de un gradiente iónico:

$$\Delta E = z \cdot F \cdot \Delta V_{AB}$$

EL POTENCIAL DE MEMBRANA

El potencial de difusión

Recordemos aquí algunos puntos ya descriptos en el capítulo 3. Es importante distinguir un sistema

"en equilibrio" de aquel que no lo está. Si tenemos dos compartimientos separados por una membrana y ambos tienen concentraciones desiguales de un soluto **no cargado** (ejemplo, sacarosa), el sistema no estará en equilibrio. La fuerza impulsora que moverá al soluto será la diferencia de potencial químico que hay entre los dos compartimientos.

¿Qué sucede si consideramos a solutos **cargados**, esto es especies iónicas? La fuerza impulsora que moverá a las especies iónicas es el resultado de los efectos combinados de las diferencias de potencial químico y eléctrico. Analicemos este caso con más detalle en un ejemplo: consideremos el caso de dos compartimientos separados por una membrana de manera tal que en el compartimiento (1) hay KCl 0,01 M y en el compartimiento (2) KCl 0,1 M (fig. 5-1A y B). Si las movibilidades del Cl^- y el K^+ en las soluciones son consideradas iguales y la permeabilidad de ambos iones en la membrana también es igual, se observará un movimiento de K^+ y Cl^- desde (2) a (1) sin que se genere una separación de cargas. El hecho de que ambos iones estén en igualdad de condiciones para atravesar la membrana impide que se genere una diferencia de potencial entre el compartimiento (1) y el (2) (ver fig. 5-1A).

Pero si la permeabilidad al Cl⁻ de la membrana es mayor que la permeabilidad al K⁺, aparecerá una diferencia de potencial transmembrana con el lado (1) negativo, ya que a los iones Cl⁻ les resultará más fácil atravesar la membrana (ver fig. 5-1B). Si el K⁺ fuera más permeable que el Cl⁻, el (1) aparecerá como positivo. Esta diferencia de potencial que surge como consecuencia de la existencia de un gradiente de concentración a ambos lados de la membrana y a que ésta no sea igualmente permeable al Cl⁻ que al K⁺ recibe el nombre de **potencial de difusión**. El potencial de difusión se mantiene hasta que se disipan los gradientes de concentración. El hecho de que los dos iones tengan diferente permeabilidad, es decir que atraviesen la membrana con diferente velocidad, no impide que los gradientes vayan atenuándose con el tiempo hasta desaparecer. Por lo tanto el potencial de difusión se disipará junto con la desaparición del gradiente. Una conclusión importante de lo explicado es la siguiente: en un sistema con dos compartimientos separados por una membrana que tiene diferente permeabilidad a las especies iónicas dadas, si existe una diferencia en la concentración de las especies entre ambos compartimientos, se generará una diferencia de potencial eléctrico. La magnitud de dicho potencial dependerá del gradiente de concentración existente y de la permeabilidad al ion considerado. Si en el sistema hay varios iones (p.ej. Na⁺, K⁺, Cl⁻) el potencial resultante será la sumatoria de los generados por cada uno de ellos. Es interesante destacar que en el caso del KCl, con igual permeabilidad para ambos iones, los potenciales generados son iguales y de signo contrario, por lo que se anulan y no se observa diferencia de potencial (como veremos luego).

Gradiente electroquímico, equilibrio electroquímico y ecuación de Nernst

Consideremos ahora el caso ideal y extremo en el que la membrana sólo fuera permeable al ion potasio. Este ion tenderá a difundir del compartimiento (2) hacia el (1) a favor de su gradiente de concentración. El potencial químico para el K⁺ en cada compartimiento es:

$$\begin{aligned}\mu_1 &= \mu_0 + RT \ln [K]_1 \\ \mu_2 &= \mu_0 + RT \ln [K]_2\end{aligned}$$

donde:

μ_0 = potencial químico de referencia.
R = constante de los gases (8,31 Joule · mol⁻¹ · °K⁻¹).
T = temperatura (°K)
[K]₁ = concentración de K⁺ en el compartimiento 1.
[K]₂ = concentración de K⁺ en el compartimiento 2.

Como además existe un gradiente eléctrico, dada la naturaleza iónica del soluto, se deberá tener en cuenta este factor:

$$E_1 = zFV_1$$

$$E_2 = zFV_2$$

Por lo tanto, cuando consideramos especies cargadas la fuerza impulsora resultante tiene en cuenta tanto al potencial químico como al eléctrico y por eso lo definimos como **potencial electroquímico** ($\bar{\mu}$), que será en cada compartimiento:

$$\bar{\mu}_1 = \mu_0 + RT \ln [K]_1 + zFV_1 \quad (1)$$

$$\bar{\mu}_2 = \mu_0 + RT \ln [K]_2 + zFV_2 \quad (2)$$

Cada ecuación contiene dos términos. El primero no es más que el potencial químico y el segundo nos indica el potencial eléctrico. El valor del gradiente electroquímico existente entre ambos compartimientos será:

$$\Delta\bar{\mu} = \bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2$$

Restando miembro a miembro las ecuaciones de 1 y 2 obtendremos

$$\Delta\bar{\mu} = [RT \ln [K]_1 + zFV_1] - [RT \ln [K]_2 + zFV_2]$$

Sacando factores comunes y operando:

$$\Delta\bar{\mu} = RT (\ln [K]_1 - \ln [K]_2) + zF(V_1 - V_2)$$

$$\Delta\bar{\mu} = RT (\ln [K]_1/[K]_2) + zF(V_1 - V_2)$$

Consideremos ahora qué sucederá en el caso particular en cual el sistema esté en equilibrio, es

decir que no haya un flujo neto de iones. En este caso particular

$$\begin{aligned}\bar{\mu}_1 &= \bar{\mu}_2 \\ \bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2 &= \Delta\bar{\mu} = 0\end{aligned}$$

Es decir que el gradiente electroquímico es 0 y por lo tanto:

$$RT (\ln [K]_1/[K]_2) + zF(V_1 - V_2) = 0$$

Si ahora despejamos $V_1 - V_2$, tendremos:

$$V_1 - V_2 = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{[K]_1}{[K]_2}$$

Esta relación, conocida como **ecuación de Nernst**, nos permite calcular la diferencia de potencial que se obtendrá si a ambos lados de una membrana, tanto si existiera una diferencia de concentración para un ion dado como si éste se encontrara en equilibrio electroquímico.

En otras palabras, es el potencial que se debe aplicar para que no haya flujo neto de iones en presencia de un gradiente químico, por lo tanto es el potencial eléctrico que se necesita para equilibrar a un gradiente químico. Si el valor de potencial observado para un ion no coincide con el calculado por la ecuación de Nernst, el ion considerado no estará en equilibrio electroquímico.

Tanto R como F son constantes por lo que el valor RT/F dependerá de la temperatura. A su vez en lugar de utilizar logaritmos con base neperiana (ln) se convierte a base decimal multiplicando por el factor 2,303.

$$V_1 - V_2 = -\frac{RT}{zF} 2,303 \log \frac{[K]_1}{[K]_2}$$

Muchos experimentos electrofisiológicos se han realizado empleando animales invertebrados por lo que para realizar los cálculos se utiliza una T = 20°C y entonces si z = 1 (ion monovalente positivo):

$$2,303 RT/zF = 58,17 \text{ mV}$$

En algunos libros podemos encontrar que el valor se redondea a 60 mV.

$$V_1 - V_2 = -60 \text{ mV} \log \frac{[K]_1}{[K]_2}$$

Es importante mencionar que en el ejemplo anterior, en el que sólo el ion K⁺ es permeable, se genera el potencial de difusión sin cambios apreciables de la concentración en ambos compartimientos, la que continuará siendo de 0,01 M (lado 1) y 0,1 M (lado 2). En realidad ha habido un mínimo "pasaje" de K⁺ de 2 a 1, pero esas cargas quedan "pegadas" a la membrana del lado 1 y enfrentadas por un número igual de cargas negativas (Cl⁻) que se "pegan" a la membrana del lado 2. Podemos en resumen definir, además de los compartimientos 1 y 2, el compartimiento "membrana". En los tres el número de cargas positivas es igual al número de cargas negativas, pero en el compartimiento membrana las cargas están orientadas de manera tal que generan la diferencia de potencial. Se cumple el principio de electroneutralidad que establece que en todo compartimiento el número de cargas positivas es igual al número de cargas negativas.

Se puede calcular en el ejemplo anterior, que si la membrana tiene una superficie de 1 cm² y el volumen de cada compartimiento es de 1 cm³, se "transfieren" al compartimiento membrana sólo el 0,000001% de los iones involucrados. En las células por lo tanto tampoco es necesario que se produzca un cambio en las concentraciones iónicas para mantener un determinado potencial.

Ahora bien, si no existe un mecanismo que impida que se disipe el gradiente de concentración, las concentraciones a ambos lados de la membrana tenderán a igualarse a largo plazo.

ALGUNAS OBSERVACIONES

Podemos escribir la ecuación de varias maneras para una especie iónica C en particular. Si aplicamos una propiedad de logaritmos:

$$V_1 - V_2 = \frac{RT}{zF} \log \frac{[C]_1}{[C]_2} = \frac{RT}{zF} \log \frac{[C]_1}{[C]_2}$$

si consideramos al ion K⁺ entonces z = +1

$$V_1 = V_2 = -\frac{RT}{(+1)F} \ln \frac{[K]_1}{[K]_2} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_1}{[K]_2}$$

$$= -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K]_1}{[K]_2}$$

si $z = +1$ (por ejemplo Cl^-)

$$V_1 = V_2 = -\frac{RT}{(-1)F} \ln \frac{[Cl]_1}{[Cl]_2} = -\frac{RT}{-F} \ln \frac{[Cl]_1}{[Cl]_2}$$

$$= -\frac{RT}{-F} \ln \frac{[Cl]_1}{[Cl]_2}$$

Ejemplo en la membrana celular

Aplicamos los conocimientos desarrollados hasta ahora en un ejemplo: ¿Cuál será el potencial Nernst para el ion potasio (E_K) en un glóbulo rojo? Si consideramos que la concentración de K^+ intracelular es 150 mEq y la del medio extracelular (plasma) es 5 mEq entonces

$$E_K = V_1 - V_2 = (RT/zF) \ln ([K]_2/[K]_1)$$

Podemos pasar a logaritmos con base decimal

$$E_K = 2.303 RT/zF \log ([K]_2/[K]_1)$$

$R = 8.31 \text{ Joule/mol}^\circ K$ (recordemos que 1 Joule = Volt-Coulomb)

$T = 273 + 37^\circ C = 310^\circ K$

$z = +1$

$F = 96,500 \text{ C}$

Por lo tanto, $(2.303 RT/zF)$ para un ion monovalente ($z = +1$) y $37^\circ C$ será igual a $0.0615 V = 61.5 \text{ mV}$

Si $[K]_2 = 5 \text{ mEq}$ y $[K]_1 = 150 \text{ mEq}$, entonces

$$E_K = 61.5 \text{ mV} \log (0.005/0.15) = -90.8 \text{ mV}$$

La diferencia de potencial de la membrana de un glóbulo rojo medida experimentalmente es de 90 mV. Mas adelante estudiaremos cuál es el origen de esta diferencia. Entonces, el potencial Nernst para el ion potasio es muy cercano al potencial de membrana del endotelio. Decimos entonces que el ion K^+

se encuentra muy cerca de su equilibrio electroquímico. Mientras el potencial de membrana del glóbulo rojo tenga ese valor no existirá prácticamente un flujo neto pasivo de potasio (los flujos unidireccionales de K^+ se anulan).

Equilibrio Donnan

Hasta ahora hemos visto qué es lo que sucede cuando tenemos una membrana que separa dos compartimientos que tienen diferente concentración iónica y cómo es posible que se genere una diferencia de potencial eléctrico. Para acercarnos en nuestros ejemplos a un sistema biológico debemos introducir un componente más: la presencia de elementos cargados que no puedan atravesar la membrana (por ejemplo proteínas).

Consideremos una vez más que tenemos dos compartimientos, 1 y 2, separados por una membrana que ahora **no discrimina** al Cl^- del K^+ pero que es impermeable a un determinado anión A^- (fig. 5-2).

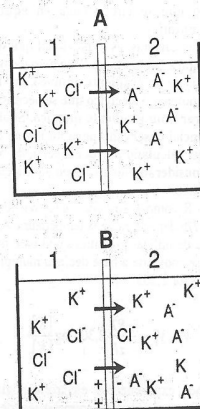


Fig. 5-2. El mismo sistema de la fig. 5-1, pero en este caso la membrana no discrimina el Cl^- del K^+ y es impermeable a un anión hipotético A^- .

En el lado (1) tenemos KCl y en el lado (2) K^+ acompañado con un anión no permeable A^- . Ambos compartimientos tienen igual concentración inicial (ver fig. 5-2A). Un ejemplo de un anión no permeable es una proteína, que es una macromolécula con carga negativa al pH intracelular y que no puede difundir. Debido a la existencia de un gradiente químico para el mismo habrá un pasaje de Cl^- desde 1 hacia 2. Esto genera un potencial de difusión (lado 2 negativo) que induce un pasaje de K^+ en la misma dirección (ver fig. 5-2B). Por el principio de electroneutralidad sabemos que al llegar al equilibrio el número total de cargas positivas debe ser igual al número total de cargas negativas en cada compartimiento. Por lo tanto, para que la electroneutralidad se cumpla en nuestro sistema, en la solución 1 tendremos:

$$[K^+]_1 = [Cl^-]_1$$

y en la solución 2:

$$[K^+]_2 = [Cl^-]_2 + [A^-]_2$$

El resultado final es que la **presencia de un ion no difusible genera una asimetría en la distribución de los iones difusibles**, lo que a su vez induce la aparición de un potencial eléctrico. Cada uno de los iones permeables se encontrará en equilibrio electroquímico y deberá cumplirse que:

$$V_1 - V_2 = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = -\frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_1}{[Cl^-]_2}$$

O lo que lo mismo

$$V_1 - V_2 = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Cl^-]_1}{[Cl^-]_2}$$

Simplificando, en la igualdad anterior

$$\frac{[K^+]_1}{[K^+]_2} = \frac{[Cl^-]_1}{[Cl^-]_2}$$

$$[K^+]_1 [Cl^-]_2 = [K^+]_2 [Cl^-]_1$$

Esta ecuación es conocida como **relación de Donnan** y al potencial asociado se lo conoce como **potencial de equilibrio Donnan**.

Es posible calcular el voltaje de membrana que se ha desarrollado en un equilibrio Donnan. Recordemos que en el equilibrio $E_K = E_{Cl} \cong V_m$, de manera tal que V_m se puede calcular a partir de E_K o de E_{Cl} .

EJEMPLO

Para calcular las concentraciones de los iones sabemos que en el equilibrio una cierta cantidad x de Cl^- y K^+ habrán pasado al compartimiento 2.

$$[K^+]_2 = [K^+]_{1\text{ inicial}} + x$$

$$[Cl^-]_2 = x$$

y en el compartimiento 1

$$[K^+]_1 = [K^+]_{1\text{ inicial}} - x$$

$$[Cl^-]_1 = [Cl^-]_{1\text{ inicial}} - x$$

Como $[K^+]_2/[K^+]_1 = [Cl^-]_2/[Cl^-]_1$, sustituyendo

$$\frac{([K^+]_{1\text{ inicial}} + x)/([K^+]_{1\text{ inicial}} - x)}{([Cl^-]_{1\text{ inicial}} - x)/([Cl^-]_{1\text{ inicial}} - x)} = \frac{([Cl^-]_{1\text{ inicial}} - x)/x}{([K^+]_{1\text{ inicial}} - x)/([K^+]_{1\text{ inicial}} - x)}$$

Supongamos que las concentraciones iniciales eran 1M. Entonces en el equilibrio

$$[K^+]_2 = 1.33M, [Cl^-]_2 = 0.33M, [K^+]_1 = 0.67M, [Cl^-]_1 = 0.67M$$

El potencial Donnan será

$$V_2 - V_1 = -(RT/zF) \ln ([K^+]_2/[K^+]_1) = -18 \text{ mV}$$

Un equilibrio de este tipo se observa entre el espacio intravascular y el intersticial, generado por las proteínas plasmáticas, que poseen cargas negativas y son impermeables al endotelio vascular. En los endotelios capilares la concentración de Cl^- en el intersticio es levemente superior a la del plasma debido a un equilibrio Donnan.

En el caso de una célula, el potencial de membrana toma valores que no son los valores de un equilibrio. Esto implica la existencia de

sistemas que, con gasto de energía, le permiten a la célula el mantenimiento de una situación de estado estacionario.

Si se detiene la actividad metabólica celular (por ejemplo por el frío o inhibiendo la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$) al cabo de un cierto tiempo el potencial de membrana llegaría a un valor de equilibrio, de tipo Donnan, debido a la presencia de macromoléculas con carga negativa no difusibles en el interior celular.

Cuando explicamos este equilibrio no consideramos la permeabilidad al agua de la membrana del endotelio y cómo es afectada por la asimetría iónica. Es importante observar que mientras que en un compartimiento tenemos

$$\text{Concentración total de solutos en (1)} = [\text{K}^+]_1 + [\text{Cl}^-]_1$$

$$\text{Concentración total de solutos en (2)} = [\text{K}^+]_2 + [\text{Cl}^-]_2 + [\text{A}^-]$$

Este gradiente de concentración de solutos de impulsará un flujo osmótico sino existieran mecanismos que lo contrarrestaran. En el interior de una célula existen proteínas y nucleótidos que actúan como aniones impermeables generando un efecto Donnan que induciría la entrada de agua si este fenómeno no fuera contrarrestado por la salida de iones producto de la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$.

En los capilares también se produce un equilibrio Donnan debido a que la mayoría de las proteínas de la sangre son impermeables. Esto resulta en una concentración de Na^+ plasmática ligeramente mayor a la de Na^+ intersticial y una concentración de Cl^- plasmática ligeramente menor a la del intersticio ya que se cumple:

$$\text{Concentración en el intersticio} = [\text{K}^+]_i + [\text{Cl}^-]_i$$

$$\text{Concentración en el plasma} = [\text{K}^+]_p + [\text{Cl}^-]_p + [\text{P}^-]$$

El gradiente osmótico resultante tiende a mover agua hacia el interior del capilar sino no hubiera un mecanismo que contrarrestara, como lo es la presión hidrostática dentro del capilar derivada de la energía de la contracción cardíaca.

El potencial de membrana en estado estacionario. Ecuación de Goldman-Hodgkin y Katz

Hemos analizado qué sucede entre dos compartimientos separados por una membrana a la que nosotros le atribuimos ciertas propiedades de

permeabilidad. ¿Qué sucede en una célula? ¿Cómo surge esa diferencia de potencial a través de su membrana?

Recordemos que la diferencia de potencial ΔV_{AB} entre dos puntos A y B es el trabajo que realiza una carga al desplazarse entre esos puntos. Luego, en el caso de una célula, el potencial de membrana es el trabajo (energía) asociado al pasaje de una carga a través de la misma.

El interior y exterior celular pueden ser considerados como un sistema de dos compartimientos, separados por una membrana, entre los que se observa la existencia de gradientes de concentración iónica y una diferencia de potencial. La membrana celular presenta una permeabilidad diferente a las distintas especies iónicas presentes. Si este sistema estuviera en equilibrio debería esperarse que el valor de los gradientes mencionados fuera constante y que no se observara ningún flujo transmembrana para las especies iónicas involucradas. Si este equilibrio existiera, el potencial de membrana podría ser calculado simplemente aplicando la ecuación de Nernst para cualquiera de las especies iónicas permeables. Esto no es lo que se observa experimentalmente. Una célula no se halla en equilibrio, sino en estado estacionario (ver capítulo 2). Esto implica que cada especie iónica se encuentra sometida a un gradiente electroquímico que genera un determinado flujo para esta especie a través de la membrana.

El flujo de un ion depende de su movilidad, de la diferencia de potencial ΔV y del gradiente de concentración a ambos lados de la membrana. Como la movilidad real del ion en la membrana no puede ser conocida, se la reemplaza por un coeficiente empírico que toma también en cuenta el coeficiente de partición y el espesor de la membrana. Este coeficiente se conoce como permeabilidad (P_i). El concepto de permeabilidad involucra las características particulares de la membrana en lo que respecta a la facilidad con que el ion pasa a través de la misma. Llegamos entonces a que el flujo iónico a través de la membrana se puede calcular reemplazando a lo que conceptualmente definimos como movilidad por permeabilidad (P_i).

Teniendo en cuenta estos conceptos, Goldman, Hodgkin y Katz plantearon a través de una ecuación (cuya deducción escapa al nivel de esta obra) el cálculo del potencial de membrana:

$$\Delta V = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_o}{P_K[K]_o + P_{Na}[Na]_o + P_{Cl}[Cl]_i}$$

donde R y F son las constantes ya vistas, T es temperatura, P es la permeabilidad relativa del ion considerado con respecto al más permeable. Esta ecuación tiene varios aspectos que conviene analizar. Es obvio que la diferencia de potencial resulta de la existencia de flujos difusionales para los distintos iones. Aquel ion que muestre el mayor flujo será el que contribuirá más a la magnitud del potencial de membrana. Pero tener el mayor flujo depende de diversos factores, tales como la permeabilidad y el gradiente de concentración.

Si la diferencia de potencial eléctrico depende del flujo y éste a su vez del gradiente químico, es también obvio que para mantener la diferencia de potencial será necesario mantener dicho gradiente. En un sistema en estado estacionario es necesario que se mantengan los gradientes a fin de preservar el potencial de membrana. Por el contrario, un potencial de equilibrio se mantiene imperturbable con el tiempo, ya que no hay flujo disipativo. De lo anterior se desprende que en el caso de los potenciales estacionarios se requiere una fuente exógena que preserve el gradiente. En las células existen mecanismos que cumplen ese papel. Uno de ellos, el más común en las células animales, es la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$. Además de conservar el gradiente, la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ contribuye en alguna medida al potencial de reposo por su llamada "electrogenicidad". Esto se revela en el hecho de que la enzima no intercambia un Na^+ por un K^+ , con lo que sería neutra, sino 3 Na^+ por 2 K^+ , con lo que provoca una separación de cargas en el nivel de la membrana. Debido a esto el potencial de membrana será el resultado de la distribución asimétrica iónica más un componente electrogénico. En general, la contribución del componente electrogénico es alta en el caso del potencial de membrana de las mitocondrias o en células vegetales, donde la densidad de bombas es muy alta. En células excitables el componente electrogénico contribuye en muy poca proporción.

En todos los casos la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ es la que impide la disipación del gradiente.

El potencial de membrana (V_m) se define entonces como la diferencia de potencial entre el interior de la membrana (V_i) con respecto al exterior (V_o). De acuerdo con una convención aceptada internacionalmente V_o es igual a cero y es el potencial de referencia por lo que $V_m = -V_o$.

Se llama potencial de reposo (E_r , o también V_r) al potencial de membrana en estado estacionario en el que no existe un flujo neto de cargas a través de la membrana. Estará entonces determinado por las concentraciones iónicas intracelulares y extracelulares a los que la membrana es permeable y a los valores de las permeabilidades que tiene cada ion para esa membrana. Si la conductancia de un ion en particular es dominante, el E_r tendrá un valor cercano al potencial Nernst para ese ion. En las células, la permeabilidad al potasio es muy alta comparada con la del sodio, calcio y por lo tanto una célula animal tiene su potencial de reposo muy próximo a E_K , que es el potencial Nernst para el potasio. En el ejemplo anterior del glóbulo rojo, observamos que el valor obtenido de E_K es muy cercano al valor de V_m .

El potencial de membrana en células excitables

Hemos dicho que entre el interior y el exterior celular existe una distribución asimétrica de iones. Para las principales especies que juegan un papel en la excitabilidad celular, consideremos la concentración aproximada, en el interior y exterior celular, consignada en el cuadro 5-1.

◆ Cuadro 5-1. Concentraciones aproximadas en el interior y en el exterior de la célula

	Interior (mEq/L)	Exterior (mEq/L)
Na^+	10	140
K^+	100	5
Cl^-	5	120
Ca^{2+}	0.001	5

Asociada a esta distribución asimétrica aparece una diferencia de potencial que se puede calcular, como ya vimos, por la ecuación de Goldman.

$$\Delta V = \frac{RT}{F} \ln \frac{p_K[K]_i + p_{Na}[Na]_i + p_{Cl}[Cl]_e}{p_K[K]_e + p_{Na}[Na]_e + p_{Cl}[Cl]_i}$$

Los subíndices indican las concentraciones intracelulares (i) y extracelulares (e) de los iones considerados. La letra p indica la permeabilidad relativa de los diversos iones con respecto al más permeable. Consideremos K^+ el ion más permeable e igual a la unidad. En esta ecuación deberíamos incluir a todos los iones y cationes intracelulares. Sin embargo no consideraremos aquellas especies de muy baja permeabilidad y cuya participación es prácticamente despreciable.

En condiciones de reposo, las permeabilidades relativas del Na^+ y el Ca^{2+} con respecto al K^+ y al Cl^- son muy bajas. Para dar un ejemplo consideremos que la relación entre las permeabilidades son: para Na^+ 0,03 y para Ca^{2+} 0,001 (siendo 1 para el K^+ y el Cl^-). En este caso, el potencial de membrana sería (el término RT/F aplicando logaritmos decimales y a $37^\circ C$ toma el valor de -61 mV):

$$\Delta V = -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{100 + (0,03)10 + (0,001)0,0001 + 120}{5 + (0,03)140 + 0,001(5) + 5}$$

$$= -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{220}{14,2} = -73 \text{ mV}$$

Es decir que el potencial de membrana es, en este ejemplo, -73 mV.

En condiciones de reposo, la mayoría de los canales de Na^+ y Ca^{2+} están cerrados, mientras que muchos canales de K^+ y Cl^- están abiertos. Teniendo en cuenta que así lo veremos en la próxima sección, los canales representan resistencias, por lo que podemos decir que la resistencia resultante al sodio es alta (pocos canales abiertos), mientras que la resistencia para el K^+ o el Cl^- es relativamente despreciable (muchos canales abiertos).

LA MEMBRANA Y SU CIRCUITO ELÉCTRICO EQUIVALENTE

Es necesario conocer otra serie de conceptos básicos de electricidad para poder llegar a entender cómo se establece o altera el equilibrio electroquímico de los iones en los diferentes compartimientos celulares, cómo puede esto afectar al potencial de membrana, qué es y cómo se genera el potencial de acción. Estos conceptos son: corriente eléctrica, conductancia, resistencia y capacidad. Estos conceptos nos permitirán a su vez esquematizar a la membrana para poder analizar qué papel juega cada uno de sus componentes desde el punto de vista eléctrico.

Corriente eléctrica

El movimiento de un cierto número de cargas (q) por unidad de tiempo (t) de un punto a otro de un conductor debido a la existencia de una diferencia de potencial eléctrico entre ellas constituye una **corriente eléctrica** (I).

$$I = \frac{q}{t}$$

$$(\text{ampere}) = \frac{(\text{coulomb})}{(\text{segundo})}$$

En los conductores metálicos existen "electrones libres". Una corriente eléctrica es el desplazamiento de estos electrones desde el punto (polo) más negativo hacia el punto (polo) más positivo. Sin embargo, por convención, la corriente se define como un flujo de cargas (positivas) que fluye desde el punto (polo) más positivo hacia el (polo) más negativo, es decir con sentido contrario al del desplazamiento de los electrones. Este movimiento de cargas puede ocurrir en dos medios totalmente distintos. Por ejemplo, cuando se inserta un microelectrodo en una célula se observa un movimiento de cargas a través del conductor metálico (alambre de plata revestido con cloruro de plata) y la solución iónica (p.ej. NaCl).

ALGUNAS DEFINICIONES

¿Qué es un electrodo?
Desarrollar la "teoría de electrodos" escapa al nivel de esta obra. Para nuestros fines daremos una definición operativa: es un dispositivo que facilita el paso de cargas entre una solución electrolítica (conductor de segunda especie) y un conductor metálico (conductor de primera especie).

¿Qué es un conductor eléctrico?
Definiremos como conductor eléctrico a un medio en el que las cargas pueden desplazarse con relativa facilidad. Los conductores eléctricos más comunes son los metales, también conocidos como conductores de primera especie. Otro medio conductor de capital importancia en biología son las soluciones electrolíticas (iones disueltos en agua) conocidos como conductores de segunda especie.

¿Cómo se mide el potencial de membrana de una célula?
Como ya vimos, el interior celular es negativo con respecto al exterior. Al introducir un electrodo en el interior celular, cargas negativas (electrones) viajarán por el circuito hacia el exterior. Al hacerlo, atraviesan un voltímetro, dispositivo que mide la energía liberada por cada carga que la atraviesa, es decir el potencial de membrana. El voltímetro deja pasar muy pocas cargas (tiene alta resistencia) para perturbar al mínimo el estado estacionario celular.

¿Cómo atraviesan las cargas las membranas celulares?
En la membrana celular existen estructuras proteicas, a las que llamamos canales, que permiten el paso de distintos iones con mayor o menor selectividad. Es importante resaltar que los canales no están acoplados a una fuente de energía, lo que significa que los iones que lo atraviesan lo hacen a favor de un gradiente electroquímico. Si el canal es, por ejemplo, selectivo al Na^+ , el pasaje de este ion por el mismo constituye una corriente de Na^+ . Cuando un canal de sodio está abierto deja pasar aproximadamente 10^4 iones Na^+ por milisegundo. La corriente que circula será por lo tanto igual a:

$$10^4 \text{ iones} \cdot \text{ms}^{-1} \times 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C} \cdot \text{ion}^{-1} \times 10^3 \text{ ms}^{-1} = 1,6 \cdot 10^{-12} \text{ C} \cdot \text{s}^{-1} = 1,6 \cdot 10^{-12} \text{ A} = 1,6 \text{ pA}$$

En general, en electrofisiología se miden corrientes iónicas en el rango de pA a nA y en tiempos que van de segundos a microsegundos.

Un canal iónico es una proteína integral de membrana anclada a otras proteínas de membrana o a

elementos del citoesqueleto y que está constituida por aproximadamente 1.800 a 4.000 aminoácidos que conforman una o varias cadenas polipeptídicas. Al abrirse, el canal forma un poro que se extiende a lo largo de toda la membrana y que es mucho más ancho que el diámetro de un ion salvo en una región en la cual se estrecha a dimensiones atómicas (filtro de selectividad). De acuerdo a las características de este estrechamiento el canal discrimina entre diferentes iones. La probabilidad de apertura y cierre del canal es controlada por un sensor. En el caso de ser un canal sensible a voltaje, el sensor de voltaje incluye una serie de grupos cargados que se mueven en el campo eléctrico de la membrana durante los cambios conformacionales del poro. Para poder medir las corrientes únicas generadas por un canal se emplea la técnica de "patch-clamp" de acuerdo a como se describe más adelante.

Resistencia. Conductancia

La relación entre la diferencia de potencial existente entre dos puntos (ΔV) y la corriente eléctrica observada (I) constituye la denominada resistencia (R) de dicho conductor.

$$R = \frac{\Delta V}{I}$$

$$(\text{ohm}) = \frac{(\text{volt})}{(\text{ampère})}$$

Esta relación es conocida como ley de Ohm.

Lo que hemos descrito nos permite considerar que en la membrana existen estructuras que facilitan el pasaje de la corriente (conductores, un canal iónico) y otras que no (por ejemplo la bicapa lipídica).

En términos cuantitativos, la **resistencia** R (unidad: ohm simbolizada con Ω) es la inversa de la **conductancia** G (unidad: siemens, S).

$$R = \frac{1}{G}$$

Tener una resistencia infinita equivale a una conductancia igual a cero.

La cantidad de cargas (iones) que atraviesan un canal en la unidad de tiempo depende de la dife-

rencia de potencial entre sus extremos y de las características particulares del mismo. Por ejemplo, los canales iónicos pueden tener valores de conductancia de 1 a $150 \cdot 10^{12}$ S (1 a 150 pS).

La relación entre la diferencia de potencial (ΔV) de la membrana y la corriente observada es igual a la resistencia (R) del canal considerado de acuerdo a la ley de Ohm.

Es muy común utilizar la expresión en términos de conductancia (G) cuando se habla de canales ya que los canales iónicos son los conductores más importantes que presenta una membrana biológica. Cuando existen varios canales abiertos en forma simultánea en una membrana, la conductancia total de esa membrana es simplemente la suma de las conductancias de los canales individuales abiertos. Cuanto mayor es la conductancia de un canal, mayor es la corriente que circula bajo la acción de una diferencia de potencial dada.

¿QUÉ ES UNA RESISTENCIA?

Todo conductor presenta una resistencia. En el caso de los conductores metálicos la resistencia es directamente proporcional a la longitud e inversamente proporcional a la sección. Es por ello que generalmente se llama "resistencia" a un conductor muy largo y muy fino. En un circuito se representa a una resistencia con un símbolo (zigzag). Esto indica que en esa zona la resistencia es considerable mientras que la que corresponde a las partes lineales del circuito se considera despreciable.

Resistencias y conductancias en serie y en paralelo

En un circuito las resistencias pueden asociarse tanto en serie como en paralelo. En el primer caso (fig. 5-3) toda la corriente que pasa por una de ellas pasa por la otra.

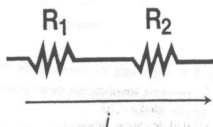


Fig. 5-3. Resistencias en paralelo.

Si las resistencias están en paralelo la corriente se distribuye en función del valor de cada una de ellas (fig. 5-4).

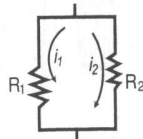


Fig. 5-4. Resistencias en paralelo.

En el caso de la membrana celular es intuitivamente evidente que cuanto más canales abiertos tenga una membrana menor será su resistencia o, lo que es lo mismo, mayor su conductancia. Los distintos canales iónicos de una misma membrana celular están en paralelo entre sí. Esquemáticamente esto se representa como se muestra en la figura 5-5.

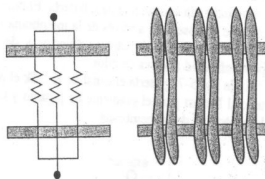


Fig. 5-5. Esquema de la membrana celular como una resistencia en paralelo.

Para la resistencia total R_t se cumple que:

$$\frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$$

Si expresamos esta misma ecuación en términos de conductancias tendremos:

$$G_t = G_1 + G_2 + G_3$$

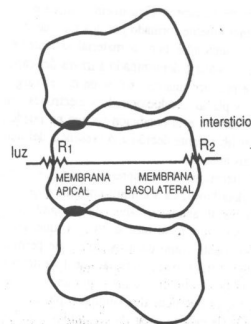


Fig. 5-6. En este caso un ion puede atravesar ambas membranas.

Las líneas continuas en el circuito nos indican que los canales están "conectados" a las soluciones intracelular y extracelular, cuya resistencia se considera nula.

Una situación distinta se presenta en el caso, por ejemplo, de las células epiteliales (fig. 5-6). En este caso un ion puede atravesar primero la membrana apical y luego la basolateral.

En este caso los canales están en serie y la resistencia total será:

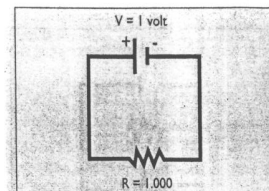
$$R_t = R_1 + R_2$$

La cual también puede expresarse en función de las conductancias como:

$$\frac{1}{G_t} = \frac{1}{G_1} + \frac{1}{G_2} + \frac{1}{G_3}$$

CIRCUITO ELÉCTRICO

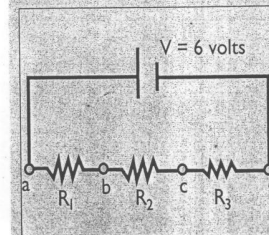
En un circuito se asocian los componentes eléctricos que hemos visto hasta ahora. El esquema que se muestra a continuación representa el circuito eléctrico más simple que corresponde, por ejemplo a una linterna.



La diferencia de potencial (0.1 volt) induce la circulación de corriente por la resistencia $R=1000$ Ω (una lamparita). La resistencia de los cables se considera despreciable. La intensidad de corriente I en el circuito es:

$$I = V/R = 1/1000 = 0.001 \text{ A} = 1 \text{ mA}$$

En el segundo caso tenemos tres resistencias en serie, donde cada resistencia tiene un valor de 200Ω .

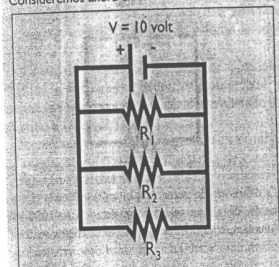


La resistencia total es de 600Ω ($200+200+200$). La intensidad será:

$$I = V/R = 6/600 = 0.01 \text{ A} = 10 \text{ mA}$$

Es interesante ver que la diferencia de potencial "cae" al atravesar la resistencia. En cada caso la "caída" es igual al producto IR . Luego entre el punto (a) y (b) la caída (ΔV) = $0.01 \text{ A} \times 200 \Omega = 2 \text{ V}$, lo mismo entre (b) y (c) y finalmente entre (c) y (d). El voltaje cae en forma proporcional a la resistencia que atraviesa.

Consideremos ahora un tercer caso:



Aquí tenemos tres resistencias en paralelo, donde cada R tiene un valor de 100 Ω . La resistencia total será

$$1/R_t = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 = 0.021$$

$$\text{luego } R_t = 47.6 \Omega$$

$$I = R/I = 10/47.6 = 0.21 \text{ A} = 210 \text{ mA}$$

Esta corriente total se distribuye entre las tres resistencias en paralelo que están todas sometidas a la diferencia de potencial de 10 V.

La corriente será:

$$I_1 = 10/100 = 0.1 \text{ A}$$

$$I_2 = 10/100 = 0.1 \text{ A}$$

$$I_3 = 10/100 = 0.1 \text{ A}$$

$$I_t = 0.21 \text{ A}$$

Capacitores

Otra propiedad eléctrica de interés en ciertas estructuras es su capacidad de almacenar cargas. La capacidad C de una estructura con esa propiedad está dada por la relación:

$$C = \frac{Q}{\Delta V}$$

Es decir, la relación entre la carga acumulada y la diferencia de potencial desarrollada. Las estructuras que presentan esta propiedad reciben el

nombre de capacitor. Físicamente, un capacitor está generalmente formado por dos láminas conductoras separadas por un material aislante. Al aplicar un voltaje determinado a través del capacitor se produce una redistribución de las cargas entre las placas conductoras. Los electrones son mantenidos en esta condición ya que no pueden circular libremente debido a la presencia del material aislante.

Para terminar de comprender cómo es una membrana biológica y cómo se origina el potencial de membrana necesitamos definir también el papel que cumple la bicapa lipídica, que actúa eléctricamente como un dispositivo que permite acumular cargas, o sea un capacitor. La estructura de la bicapa lipídica actúa como un excelente capacitor ya que tiene dos láminas o placas conductoras (la cabeza polar de los lípidos a ambos lados de la membrana) separadas por una lámina delgada que es muy aislante (las cadenas hidrocarbonadas no polares en el centro de la bicapa).

Los canales iónicos se hallan inmersos en la bicapa lipídica y la bicapa lipídica que los rodea equivale a conectar varios capacitores en paralelo. La capacidad total de un capacitor es directamente proporcional a su superficie. Por ello, la capacitancia de una célula es mayor cuanto mayor sea el tamaño de la misma.

La capacidad C es igual a un faradio (F) cuando se transfiere una carga equivalente a un coulomb con una diferencia de voltaje de 1 volt

$$C = \frac{Q}{\Delta V}$$

$$(\text{farad}) = \frac{(\text{coulomb})}{(\text{volt})}$$

Un faradio es una unidad muy grande y es por ello que se utiliza frecuentemente en biología el μF (10^{-6} F) o el picofaradio (10^{-12} F).

La capacidad de una membrana se expresa en general por unidad de área y las membranas lipídicas de las células tienen una capacidad de 1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ (0.01 pF/ μm^2).

Esquema eléctrico de la membrana celular

Si agregamos los capacitores al esquema eléctrico de la membrana celular tendremos un sistema

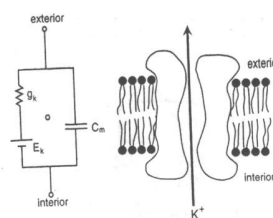


Fig. 5-7. Esquema de funcionamiento del canal del potasio.

formado por resistencias (canales) y capacitores (la bicapa lipídica) en paralelo.

Como ya vimos, cada canal es, en una primera aproximación, selectivo a un determinado ion: Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} . Podemos además decir que la diferencia de potencial que "ve" cada canal es proporcional a la diferencia de concentración que para ese ion existe entre ambos lados de la membrana. Esta diferencia de concentración puede ser esquematizada como una pila o batería. El potencial que se observará a través de la membrana resultará del número de canales abiertos y de la permeabilidad relativa de ellos.

En la fig. 5-7, g_K sería el canal de K^+ ; E_K el potencial Nernst para el gradiente de potasio y C_m la capacidad de la membrana.

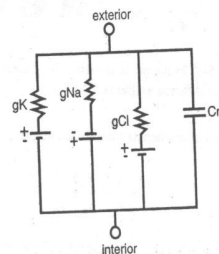


Fig. 5-8. Canales de Na, K y Cl.

Si consideramos los canales de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- en la membrana, el circuito equivalente sería el de la fig. 5-8.

EL CIRCUITO EQUIVALENTE

Si aplicamos la ecuación de Goldman al circuito equivalente adjunto con los valores utilizamos en la Sección 3.4 de este capítulo, llegamos al valor de V_m de -73 mV, negativo del lado interior. Es interesante ver que en estado estacionario (las corrientes son constantes) el circuito "no ve" a la capacidad C_m . Pero esto deja de ser cierto si hay una variación en la intensidad de las corrientes que circulan.

¿Y la bomba de sodio? Otra observación de interés es que la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ no aparece en el esquema. Esto es más aparente que real. La bomba contribuye a mantener los valores de las concentraciones de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- que generan los potenciales electroquímicos respectivos.

Propiedades eléctricas pasivas. Circuito RC

En la figura 5-9 se muestra la respuesta del potencial de membrana de un nervio cuando se aplica un pulso cuadrado de corriente durante un segundo. En este ejemplo, el potencial de reposo es alrededor de -45 mV. La corriente aplicada a través del microelectrodo produce una depolarización debido a que cargas positivas pasan del exterior al interior de la célula. A pesar de que el pulso de

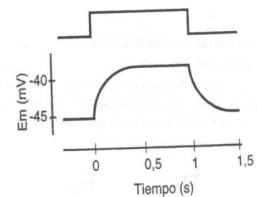
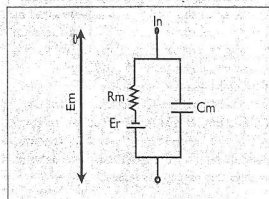


Fig. 5-9. Respuesta de potencial de membrana de un nervio a la aplicación de un pulso cuadrado de corriente.

da, lo que significa que la corriente se inyecta casi instantáneamente a partir de $t = 0$, al potencial le lleva casi un segundo alcanzar su valor final de aproximadamente -38 mV. También se puede observar que al finalizar el pulso de corriente, el potencial tampoco regresa a su valor de reposo en forma instantánea sino tras un cierto período.

EL CIRCUITO ELÉCTRICO DE LA MEMBRANA



Sea E_m el valor que toma el potencial de membrana en el tiempo, E_r es el potencial de reposo, R_m es la resistencia de la membrana y C_m es la capacitancia de la membrana. Al aplicar una corriente $I(t)$ a este circuito se observará una corriente I_c que fluirá por la rama del circuito de la resistencia y otra corriente I_e que lo hará a través del componente capacitivo de manera tal que se cumpla

$$I(t) = I_r + I_c$$

Por la ley de Ohm se cumple que

$$I_r = \frac{(E_m - E_r)}{R_m}$$

La carga del capacitor C_m está dada por

$$C_m = \frac{q}{E_m}$$

por lo que $q = C_m E_m$

el flujo de carga en función del tiempo estará dado por

$$\frac{dq}{dt} = C_m \frac{dE_m}{dt}$$

y este representa el flujo de carga a través del capacitor $I_c = dq/dt$

$$I_c = C_m \frac{dE_m}{dt}$$

Por lo tanto, la corriente en función del tiempo $I(t)$ se puede expresar como

$$I(t) = I_r + I_c = \frac{(E_m - E_r)}{R_m} + C_m \frac{dE_m}{dt}$$

La solución de esta ecuación es

$$E_m - E_r = i R_m (1 - e^{-t/R_m C_m})$$

al factor $R_m C_m$ se lo conoce como la constante de tiempo de la membrana y se lo representa con la letra τ por lo que la expresión queda

$$E_m - E_r = i R_m (1 - e^{-t/\tau})$$

lo que significa que cuando se aplica una corriente de amplitud i el potencial de la membrana se modifica hasta alcanzar un valor final muy cercano a $i R_m$ y τ determina cuán rápidamente se modifica E_m luego de aplicar el pulso.

Cuando $t = \tau$ entonces

$$E_m - E_r = i R_m (1 - e^{-1}) = i R_m (1 - 0.368) = 0.632 i R_m$$

lo que implica que cuando $t = \tau$ la depolarización ha alcanzado el 63.2% de su valor final. Cuando t es igual a n veces τ entonces el valor del potencial será muy cercano a $i R_m$.

Asimismo cuando el pulso de corriente aplicado finaliza, la ecuación que describe la respuesta del potencial será

$$E_m - E_r = i R_m e^{-t/R_m C_m} = i R_m e^{-t/\tau}$$

De esta manera la resistencia de una membrana se puede calcular aplicando una corriente conocida i . La constante de tiempo τ se mide como el tiempo que necesitó ($E_m - E_r$) en alcanzar el 63.2% de su va-

lor final. A partir de $(E_m - E_r)/i$ se calcula R_m y la C_m será τ/R_m . Debido a que C_m para todas las membranas biológicas es alrededor de $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, la medición de τ nos da una aproximación de la resistencia R de la membrana. En diferentes células se ha encontrado que τ puede tener valores entre $10 \mu\text{s}$ a 1s , lo que implica que la R de la membrana (es decir todos los canales que la componen) puede variar entre 10 a $10^6 \Omega \text{cm}^2$. Este rango tan amplio de resistencia nos está poniendo de manifiesto que en condiciones de reposo el número de canales abiertos que puede tener una célula varía mucho de acuerdo a su tipo celular.

Cuando la capacitancia o la resistencia de la membrana aumenta, también se incrementa τ . Es por ello que células de gran tamaño como los ovocitos de *Xenopus* (que se utilizan para la expresión de genes que codifican canales iónicos) o células musculares (que presentan invaginaciones importantes como el sistema T), tienen una fase muy larga de carga del capacitor.

EL POTENCIAL DE ACCIÓN. CÉLULAS EXCITABLES Y NO EXCITABLES

Sobre la base de su comportamiento eléctrico podemos diferenciar dos tipos celulares: **células excitables** y **células no excitables**.

Llamaremos **células excitables** a aquellas en las que el potencial de membrana sufre importantes variaciones periódicas asociadas a la función celular. Las células excitables clásicas son la célula nerviosa y la muscular, en las que se producen cambios cíclicos y rápidos de potencial de membrana. Sin embargo, ahora sabemos que en muchas células se han descrito cambios de potencial asociados a su función como, por ejemplo, ciertas células secretoras.

El fenómeno de excitación eléctrica se caracteriza por la aparición de un cambio de conductancia (permeabilidad) para alguno de los iones involucrados en el potencial de la membrana. Este aumento de conductancia puede ser desencadenado por un mensajero químico, como ocurre, por ejemplo, con la acetilcolina en la sinapsis, o también por un estímulo eléctrico (ver más adelante).

La disminución del potencial de membrana inducido por uno de estos mecanismos recibe el nombre de **despolarización**. La característica de la célula excitable es que cuando la despolarización llega a un nivel crítico o umbral se desencadena un proceso todo o nada en el cual un cambio transitorio de conductancia al Na^+ es seguido por un cambio transitorio de la conductancia al K^+ y eventualmente a otros iones.

Recordemos el caso visto en este capítulo donde calculamos el potencial de membrana de una célula excitable conociendo las concentraciones iónicas y utilizando la ecuación de Goldman:

$$\Delta V = \frac{RT}{F} \ln \frac{p_K [K]_i + p_{Na} [Na]_i + p_{Ca} [Ca]_i + p_{Cl} [Cl]_o}{p_K [K]_o + p_{Na} [Na]_o + p_{Ca} [Ca]_o + p_{Cl} [Cl]_i}$$

La permeabilidad al Na^+ era 0.03 y la del Ca^{2+} 0.001 , siendo 1 para el K^+ y el Cl^- (el término $2.303 RT/F$ para $T = 37^\circ\text{C}$ es -61 mV) y así obteníamos:

$$\Delta V = -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{100 + (0.03)10 + (0.001)0.0001 + 120}{5 + (0.03)140 + 0.001(5) + 5}$$

$$= -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{220}{142} = -73 \text{ mV}$$

Consideremos ahora el caso en el que la conductancia del sodio (G_{Na^+}) aumenta de 0.03 a 2 sin variar ninguna de las otras permeabilidades. El potencial de membrana variará a:

$$\Delta V = -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{100 + (2)10 + (0.001)0.0001 + 120}{5 + (2)140 + 0.001(5) + 5}$$

$$= -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{240}{290} = +5 \text{ mV}$$

Como podemos observar, un aumento de 100 veces de la conductancia al sodio se traduce en una **inversión** del potencial de membrana que pasa de -73 mV a $+5$ mV. Este aumento de conductancia es, como se dijo, de carácter transitorio. En algunos milisegundos la conductancia al sodio regresa a su valor original y lo mismo ocurre con el potencial de membrana. Sin embargo, en la ma-

oría de las células excitables la conductancia al potasio (G_{K^+}) aumenta a su vez. Supongamos que pasa de 1 a 10. La diferencia de potencial será ahora:

$$\Delta V = -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{(10)100 + (0.03)10 + (0.001)0.0001 + 20}{(10)5 + (0.03)140 + 0.001(5) + 5}$$

$$= -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{1.120}{59} = -78 \text{ mV}$$

Es decir que el potencial se hace aún más negativo que en reposo (hiperpolarización). Luego todo regresa, espontáneamente, al valor inicial. Este cambio transitorio del potencial de membrana, el **potencial de acción**, es el resultado de un aumento transitorio de la conductancia al K^+ . Es importante entender que el potencial de acción es consecuencia del cambio de permeabilidad al sodio y no de la entrada de Na^+ al interior celular. El número de iones que atraviesa la membrana durante el potencial de acción es mínimo y las concentraciones a ambos lados prácticamente no varían. Esto permite considerar en el esquema del circuito eléctrico equivalente el valor de las baterías no se modifica durante la excitación y que sólo cambian las conductancias iónicas.

TÉCNICAS ELECTROFISIOLÓGICAS

El potencial de membrana de una célula puede ser medido utilizando básicamente microelectrodos y un voltímetro. Los microelectrodos son fabricados con un capilar de vidrio que es estirado por calentamiento con un estirador de pipetas de manera tal que se pueda obtener una punta fina de alrededor de una micra de diámetro. Este microelectrodo se llena con una solución altamente conductora y se lo conecta a un voltímetro de alta resistencia (lo que permite medir voltaje utilizando muy poca corriente de la preparación). El circuito eléctrico se cierra sumergiendo otro electrodo en la solución en la que se encuentra inmersa la célula. Este electrodo está conectado a tierra por lo que actúa como electrodo de referencia. Al introducir el microelectrodo con el que se medirá el Vm en la solución se medirá una dife-

rencia de potencial igual a cero ya que al estar ambos electrodos inmersos en la solución no hay diferencia de potencial entre este electrodo y el de referencia. Utilizando un micromanipulador se atraviesa con el microelectrodo la membrana de la célula y entonces se leerá la diferencia de potencial:

$$V_m = V_{int} - V_{ext}$$

$$\text{Como } V_{ext} = 0 \text{ mV}$$

$$V_m = V_{int}$$

La mayoría de las células animales presentan un Vm de reposo que puede oscilar entre -30 y -90 mV. Incluso, en algunas células vegetales los valores pueden ser más negativos (-150 mV).

El estudio biofísico de las membranas biológicas se vio muy facilitado por la introducción de técnicas conocidas como "clameado de voltaje o de corriente" (*voltage clamp* y *current clamp*, en inglés), utilizadas inicialmente por Cole, Hodgkin, Huxley y Katz.

En un experimento de clameo de corriente, se aplica una corriente que puede ser constante o que varíe con el tiempo y se mide el cambio del potencial de membrana producido por la corriente aplicada.

En cambio, cuando se hace clameo de voltaje se controla el potencial de membrana y se mide la corriente que es necesaria para que se mantenga ese voltaje.

Así se controla el potencial de membrana fijándolo a un valor dado, para medir las corrientes iónicas que se originan en ese cambio de potencial.

Clameo de voltaje

La fig. 5-10 muestra un axón gigante de calamar aislado y perfundido. El axón de calamar tiene la particularidad de sus dimensiones, con unos 0.5 a 1 mm de diámetro, lo que facilita la inserción de un microelectrodo de manera tal que su punta quede sumergida en el interior del citoplasma. En la figura se observa cómo se fija el potencial de membrana en el valor deseado y observar la evolución de la intensidad de la corriente en función del tiempo. Si conocemos la composición iónica a ambos lados de la membrana, o fijándolas arti-

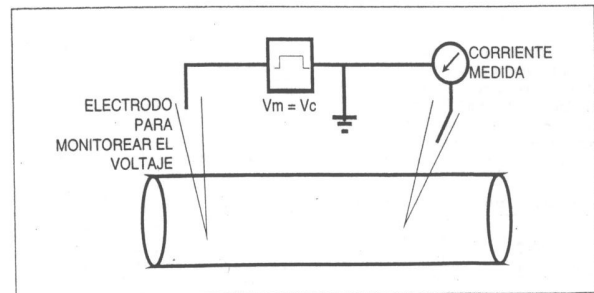


Fig. 5-10. Clameo de voltaje.

ficialmente, estaremos en condiciones de estudiar las características de las vías conductivas a través de las que se movilizan los iones.

La técnica de clameo de voltaje presenta las siguientes ventajas:

Se elimina la corriente capacitiva (I_c , circuito RC) excepto en un período muy breve cuando se cambia de potencial.

La corriente es proporcional a la conductancia de la membrana, i.e. al número de canales abiertos.

Si la apertura y cierre de los canales presentes en la membrana son dependientes de voltaje de la membrana, al clamear el voltaje se está controlando su funcionamiento y por lo tanto resulta extremadamente útil para estudiarlos.

Patch clamp

Para registrar la actividad de un pequeño grupo de receptores o canales iónicos, en 1976 se desarrolló una técnica que consistió en utilizar una micropipeta de alrededor de una micra de diámetro con su punta pulida y que en lugar de ser insertada en el nervio simplemente se la presionó sobre la membrana (fig. 5-11). Cuando el voltaje se clameó a valores constantes se observaron las corrientes que se muestran en la figura 5-12.

Debido a que las corrientes pertenecían solamente a un "parche" o sección de membrana la técnica se llamó **patch clamp**. Las corrientes son discretas y representan la apertura y cierre de los canales iónicos presentes en el área de membrana que queda atrapada por la pipeta. La técnica se

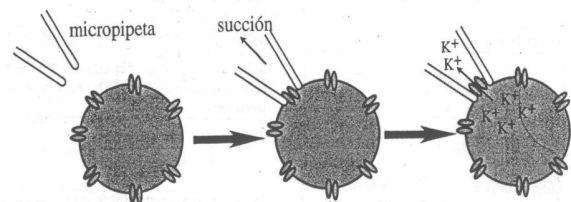


Fig. 5-11. Técnica de patch clamp.

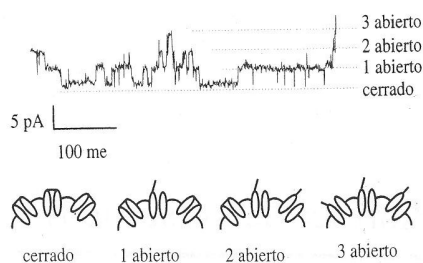


Fig. 5-11. Gráfico de las corrientes correspondientes a la apertura progresiva de tres canales iónicos, obtenido mediante la técnica de patch clamp.

perfeccionó al "sellar" la membrana con la pipeta, hecho que se logró utilizando pipetas extremadamente limpias y aplicando levemente una succión. Esto mejoró notablemente la relación señal/ruido y los registros de canales únicos se pudieron observar con más claridad. Los investigadores Neher y Sakmann recibieron el premio Nobel gracias a la introducción y desarrollo de esta técnica.

Como puede verse en la figura 5-11, al acercar la pipeta y aplicar una leve succión se aísla una pequeña sección de la membrana plasmática o de la vacuola, de alrededor de 1 μm^2 , en la punta de una pipeta formando un sello de alta resistencia ($\sim 50 \text{ G}\Omega$) entre la membrana y sus paredes. Este sello permite la medición de la corriente generada por la apertura y cierre de los canales presentes en la sección de membrana. Las corrientes de canales únicos se observan como pulsos rectangulares, con una amplitud de unos pocos picoamperes, que persisten por un tiempo que puede variar de milisegundos a segundos. Además de su gran sensibilidad, la técnica de patch clamp presenta otras ventajas: el sello entre la membrana y el microelectrodo es tan estable mecánicamente que la sección de membrana puede ser separada del resto de la célula. De acuerdo a como se proceda a separarla, la cara extracelular o intracelular quedará enfrentando la solución del interior de la pipeta. De esta manera la composición iónica puede ser controlada a ambos lados de la mem-

brana. Además, debido a que ambas caras de la membrana están químicamente aisladas, se pueden aplicar drogas o inhibidores a un solo lado de la membrana.

IONES EN SOLUCIÓN Y ELECTRODOS

La ley de Ohm establece que la relación entre la diferencia de potencial y la corriente es lineal y esto es válido para soluciones acuosas como el plasma, el intersticio, el citoplasma o una solución fisiológica. La corriente será proporcional de la diferencia de potencial. En los electrodos la corriente debe pasar del flujo de electrones en el alambre de cobre al flujo de iones en la solución en la cual está inmersa el electrodo.

En las mediciones electrofisiológicas se emplean microelectrodos (capilares de vidrio) que en su interior tienen una solución conductora y un alambre muy fino de plata (Ag) revestido con AgCl. De acuerdo con la dirección del flujo de la corriente el revestimiento de AgCl se convierte en átomos de Ag y los Cl^- se hidratan y pasan a la solución. Cuando los electrones fluyen en dirección opuesta los átomos del alambre de Ag ceden su electrón y se combinan con los iones cloruro de la solución para hacer AgCl insoluble.



Convención de signos

Corriente positiva: flujo de iones positivos desde el estimulador hacia el microelectrodo para salir del microelectrodo y entrar en la solución.

Corriente entrante ("inward current"): corriente que fluye a través de la membrana celular, desde el exterior y hacia el interior celular.

Corriente saliente ("outward current"): corriente que fluye a través de la membrana celular, desde el interior y hacia el exterior celular.

Potencial transmembrana o de membrana: V_m o también E_m es el potencial del interior celular menos el potencial en el exterior celular.

Depolarización: el potencial de reposo de la mayoría de las células es negativo. Si una corriente positiva fluye hacia el interior de la célula V_m se hará

menos negativo, por ejemplo si V_m es -90 mV podrá pasar a tomar un valor de -20 mV . Debido a que inicialmente el valor de V_m era más negativo se dice que la célula se ha depolarizado. Esto es válido también para valores mayores que 0 mV (esto es, si el V_m pasa de -90 mV a $+50 \text{ mV}$). En resumen, la depolarización es un aumento positivo del valor de V_m de reposo. Por el contrario, la hiperpolarización indica una caída del V_m por debajo de su valor de reposo (ej.: de -90 mV a -100 mV).

En una célula en la que se dispara un potencial de acción, la depolarización es el resultado del flujo de iones Na^+ hacia el interior de la célula por lo que en este caso la depolarización sería resultado de una corriente entrante.

Biofísica de los sentidos

6

VISION

Los transductores biológicos

El hombre como sistema se interrelaciona con el medio que lo rodea mediante un continuo intercambio de materia y energía. Este intercambio aporta, además de los componentes energéticos necesarios para el metabolismo, la información imprescindible para adaptarse a un medio externo en principio hostil.

La información circula, una vez en el organismo, principalmente bajo dos formas: mensajeros químicos y señales eléctricas. Hay además transductores que transforman otros tipos de señales en una señal química o eléctrica. Los órganos de los sentidos son, desde el punto de vista biofísico, sistemas de transducción y amplificación que detectan señales de diferente tipo provenientes del exterior. La precisión de la información suministrada al sistema nervioso es tanto mayor cuanto más sensible y específico es el transductor. La visión es uno de los sistemas de transducción más sofisticados siendo sensible a una cierta parte del espectro de las radiaciones electromagnéticas.

Las etapas del fenómeno visual

La visión como fenómeno biológico comprende los siguientes procesos:

1) Refracción de la luz en los medios ópticos del ojo para formar la imagen sobre la retina.

2) Procesos fotoquímicos retinianos que transforman la energía lumínica en energía química, la que a su vez es transformada en impulsos nerviosos que llevan las imágenes a las áreas corticales correspondientes.

3) La integración e interpretación de la información a nivel cortical, lo que la transforma en sensaciones de color, forma, dimensión, movimiento y ubicación. Esta parte es conocida como psicofísica de la visión.

Para poder entender los fenómenos de refracción de la luz en los medios ópticos y luego los procesos biofísicos retinianos, debemos previamente recordar algunas propiedades físicas de la luz y algunos principios de óptica geométrica.

Ondas. Diferencias entre ondas mecánicas y electromagnéticas

La transmisión de energía entre dos puntos se realiza de dos maneras:

- a) con transporte de materia
- b) sin transporte de materia

Un ejemplo del primer caso es el de un proyectil disparado desde un arma o el de los electrones moviéndose a lo largo de un conductor metálico impulsados por la diferencia de potencial. En el segundo caso, la transmisión de energía sin transporte de materia, está involucrado un movimiento ondulatorio. Las ondas sonoras, base de los

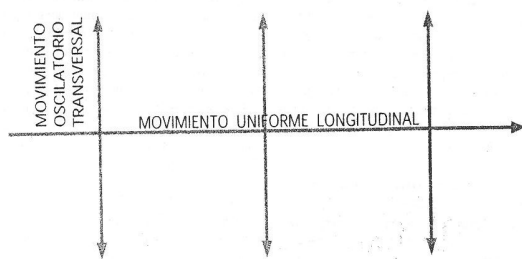


Fig. 6-1. Movimientos de los fotones.

fenómenos acústicos, transmiten energía desde las cuerdas de la guitarra hasta nuestro oído. Las ondas luminosas llevan energía desde un cuerpo emisor (o reflector) hasta nuestra retina. Las ondas de radio llevan energía desde la planta transmisora hasta el receptor de radio.

Dos son los tipos de ondas que nos interesan especialmente, desde el punto de vista biofísico:

- 1) Las ondas mecánicas
- 2) Las ondas electromagnéticas

Las ondas mecánicas necesitan un medio elástico para propagarse y el ejemplo que nos interesa fundamentalmente son las ondas sonoras.

Las ondas electromagnéticas se propagan en el vacío y llevan asociadas un campo eléctrico y un campo magnético que vibran en planos perpendiculares entre sí y perpendiculares a la dirección de la onda. El hecho de que el fenómeno oscilatorio sea transversal con respecto a la dirección de la transmisión de energía hace que las electromagnéticas sean ondas transversales.

En general las ondas pueden diferenciarse en:

- a) transversales
- b) longitudinales

En este segundo caso el fenómeno oscilatorio es en la misma dirección que la transferencia de energía.

En el caso de las ondas mecánicas, estas pueden ser ya sea longitudinales o transversales. Una onda mecánica transversal hace que las partículas

del medio transmisor vibren perpendicularmente a la dirección de avance de la onda (por ejemplo las olas en el mar). Una onda mecánica longitudinal hace por su parte que las partículas del medio vibren en forma paralela a la dirección de la onda (por ejemplo las ondas acústicas).

Naturaleza cuántica de las radiaciones electromagnéticas

La teoría cuántica o de Planck postula que el elemento de base de las radiaciones electromagnéticas son los **cuantos** o **fotones**. Al desplazarse en el espacio los fotones poseen dos movimientos: uno que realizan con velocidad uniforme en el sentido del desplazamiento y otro oscilatorio, transversal con respecto al primero (fig. 6-1).

El movimiento en el sentido del desplazamiento se produce en el vacío, a 300.000 km/s. La composición de los dos movimientos da el clásico desplazamiento ondulatorio (fig. 6-2).

El tiempo necesario para que un fotón complete una oscilación transversal se denomina período (T). El espacio que habrá recorrido en ese tiempo T es la longitud de onda (λ). Como la velocidad del desplazamiento es la velocidad de la luz (c), tendremos:

$$\text{velocidad} = \text{espacio}/\text{tiempo}$$

Luego:

$$c = \lambda/T$$

Pasando términos:

$$T = \lambda/c \text{ y } \lambda = c \cdot T$$

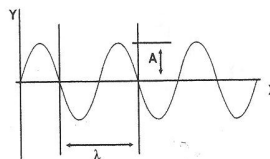


Fig. 6-2. Movimiento ondulatorio.

Se llama frecuencia (f) a la inversa de T , es decir al número de oscilaciones que el fotón realiza en la unidad de tiempo. Reemplazando T por $1/f$:

$$c = \lambda \cdot f; \quad f = c/\lambda; \quad \lambda = c/f$$

Las radiaciones electromagnéticas se diferencian entre sí por su frecuencia o, lo que es lo mismo, por su longitud de onda.

La energía (E_v) transportada por cada fotón está dada por la relación:

$$E_v = h \cdot f \text{ o } E_v = hc/\lambda \text{ (ecuación de Planck)}$$

donde h es la llamada constante de Planck ($6,6 \cdot 10^{-34}$ Joule.seg). Intuitivamente aceptamos que mayor frecuencia implica mayor energía.

La masa del fotón en reposo es nula. Sin embargo cuando se desplaza a la velocidad de la luz adquiere ciertas propiedades de partícula. Esto se debe a que, como lo demuestra la teoría de la relatividad, la masa de un cuerpo depende de la velocidad del mismo. Así, por ejemplo, cuando un fotón choca contra un átomo le comunica una cierta "cantidad de movimiento" (en el caso de un cuerpo es igual al producto masa · velocidad). Es posible demostrar que la cantidad de movimiento asociada a un fotón desplazándose a 300.000 km/s es igual al producto $h \cdot f$.

Luz. Espectro visible

Reciben el nombre de luz las radiaciones electromagnéticas detectables por el ojo humano, con

longitudes de onda entre 400 y 780 nm. El espectro de las diferentes radiaciones electromagnéticas se muestra en el cuadro 6-1.

Antes de continuar recordemos brevemente que:

cm = 10^{-2} m
mm = 10^{-3} m
micrón (m) = 10^{-6} m
nanómetro (nm) = 10^{-9} m
angstrom (Å) = 10^{-10} m

La longitud de onda de las radiaciones electromagnéticas suele expresarse en metros (para las ondas de radio), en cm (para las microondas) o en nm o Å para el rango visible, que se extiende entonces entre los 400 y 780 nm. Fuera del espectro visible se sitúa la denominada **emisión ultravioleta** (menos de 400 nm) y la **infrarroja** (por encima de los 780 nm).

La frecuencia se expresa en "ciclos por segundo" o Hertz (Hz) y su dimensión es la inversa de un tiempo ($f = 1/s$).

Campo electromagnético

Asociado a la radiación aparece siempre un "campo electromagnético" (de allí el nombre de radiación electromagnética). ¿Qué significa esto en términos simples? Significa que cargas eléctricas o magnéticas situadas en las cercanías de una radiación electromagnética se verán sometidas a

◆ Cuadro 6-1. Espectro de las radiaciones electromagnéticas

Tipo de radiación	Longitud de onda (nm)
Cósmica	0,005
Gamma	0,01 - 0,1
Rayos X	0,05 - 30
Ultravioleta	10 - 40
Violeta	400 - 430
Azul	430 - 500
Verde	500 - 570
Amarillo	570 - 600
Naranja	600 - 620
Rojo	620 - 780
Infrarrojo cercano	780 - 1.500
Infrarrojo distal	1.500 - 10.000
Ondas hertzianas	> 10.000

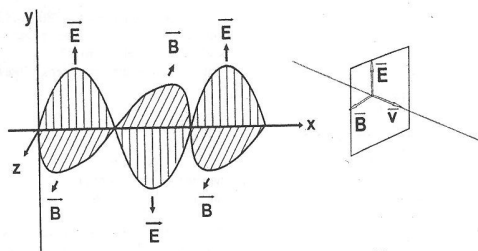


Fig. 6-3. Tren de ondas de un campo electromagnético.

la acción de fuerzas de atracción o repulsión. Recordemos que una corriente eléctrica genera un campo electromagnético (fig. 6-3). A la inversa, el campo electromagnético asociado al desplazamiento de los fotones puede generar una corriente eléctrica.

Luz monocromática. Luz blanca. Luz polarizada

Regresando al carácter ondulatorio de la luz digamos que si todos los fotones que componen un haz poseen la misma longitud de onda, hablamos de luz monocromática. La denominada luz blanca es una mezcla de las diferentes longitudes de onda del espectro visible.

Los diferentes fotones que componen un haz luminoso no realizan su movimiento transversal

en el mismo plano. El dibujo muestra dos planos posibles de oscilación para una determinada dirección de traslación. En la realidad en un haz de luz coexisten fotones oscilando en todos los planos intermedios entre los dos representados. Cuando los fotones oscilan en un solo plano hablamos de luz polarizada. El esquema nos muestra dos haces de luz polarizados en planos perpendiculares entre sí.

Luz coherente

En un haz de luz blanca corriente aparte de la diversidad de longitudes de onda y planos de oscilación, existe un desfase entre la posición de los diversos fotones. Esto significa que se hallan en distintas posiciones en su movimiento oscilatorio. Dos fotones, además de vibrar en planos perpendiculares, pueden hallarse desfasados en forma tal que cuando la amplitud de oscilación de uno es máxima, la del otro es nula. En un haz ordinario estas dos situaciones coexisten con todas las amplitudes intermedias. Cuando todos los fotones oscilan simultáneamente hablamos de luz coherente lo que es la base del rayo láser.

Láser

Sus aplicaciones médicas

La palabra láser se forma a partir de la expresión inglesa "Light Activation by Stimulated Emission of Radiation", que se puede traducir por: amplificación de la luz por emisión estimulada de radiación.

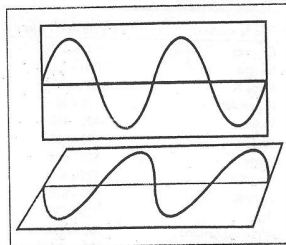


Fig. 6-4. Planos de oscilación de una onda.

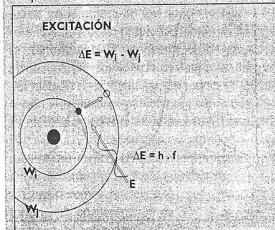
Una primera particularidad es la emisión "estimulada", contrariamente a la emisión espontánea de las diversas fuentes clásicas de luz. La importancia de la emisión láser es que se trata de luz coherente y concentrada en un haz muy fino, con poca pérdida por dispersión. En estas condiciones se puede transmitir a distancia una energía que se dispersa poco, que puede ser localizada en un volumen muy pequeño y que puede suministrar, durante un tiempo corto, una potencia elevada.

ra incisiones cutáneas la velocidad de corte es de alrededor de 3 cm/s. El calentamiento de las zonas vecinas no es, en esas condiciones importante. La cicatrización es lenta pero la ventaja principal del láser es la de ser hemostático y capaz de coagular vasos de 1 mm de diámetro. Es por ello que es muy usado en cirugía hepática.

El empleo del bisturí láser en microcirugía ha llevado al desarrollo de haces que focalizan en algunas decenas de micrones y que se manipulan bajo microscopio.

PRINCIPIO DE FUNCIONAMIENTO DE UN EMISOR LÁSER

La radiación luminosa se genera en la energía liberada al producirse un salto de órbita en los electrones periféricos.



h : constante de Planck
 f : frecuencia

En ciertas sustancias (rubí rosa, por ejemplo) es posible almacenar una cantidad grande de electrones en un estado "excitado" sin que se produzca emisión electromagnética. La llegada de un fotón externo estimula la emisión luminosa y desencadena un proceso "en cascada" que permite la liberación simultánea de un gran número de fotones que parten en la misma dirección y en coherencia de fase. Existen láseres a cristales sólidos, líquidos o gas. Su descripción técnica escapa a nuestros objetivos.

El láser en cirugía

Un láser continuo puede servir como "bisturí luminoso" que corta los tejidos por carbonización. Se utiliza un láser a gas carbónico que emite en el infrarrojo ($\lambda = 10,6 \text{ m}$). La potencia es de 5 a 50 watts y el rayo está focalizado sobre un mm^2 . Pa-

El láser en oftalmología

Los fotocoaguladores láser se usan en el tratamiento de los desprendimientos o desgarros retinianos. Los mejores resultados se obtienen con irradiaciones breves (30 nanosegundos) lo que produce puntos de "pegado" por coagulación pequeños. Un inconveniente es la onda de presión que acompaña su acción. Presiones transitorias del orden de las 10 atmósferas pueden producirse en la vecindad de la zona tratada y ser causa de hemorragias. Esto se evita con un láser "intermitente" que envía trenes de impulsiones durante 1 milisegundo.

El láser en cancerología

Los resultados obtenidos son variados y discutidos. Se lo utiliza, por ejemplo, en el tratamiento de ciertos melanomas: después de una irradiación con una energía de 1500 a 1700 Joule/cm², el tumor se necrosa y da lugar a una cicatriz específica. Se lo ha utilizado, con éxito, para borrar ratuajes y "manchas de vino".

Fotometría y espectrometría

La fotometría consiste, en su sentido más amplio, en la medida de la intensidad de una radiación. Si se asocia la determinación de la frecuencia o longitud de onda tendremos la **espectrofotometría**. El elemento de detección básico de los fotómetros o espectrofotómetros modernos es la **célula fotoeléctrica**, dispositivo que genera una corriente cuya intensidad eléctrica es proporcional a la intensidad de la luz que recibe. En los espectrofotómetros un dispositivo adecuado deja pasar la radiación de determinada longitud de onda. Esto nos permite conocer la frecuencia de una cierta

fente de radiación. Para ello realizamos un "barrido" con un sistema óptico (red de difracción o prisma) que nos permite modificar de manera continua la "ventana de frecuencia" que llega a la célula fotoeléctrica. Supongamos que al hacerlo obtenemos un gráfico de la intensidad detectada en función de la longitud de onda como el que muestra la figura 6-5. Llegaremos a la conclusión de que la fuente estudiada emite una radiación de alrededor de 590 nm (amarillo).

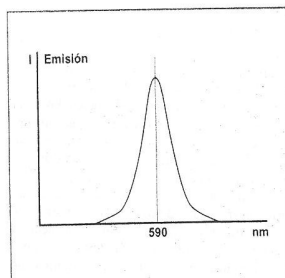


Fig. 6-5. Intensidad detectada en función de la longitud de onda.

Espectros de emisión y absorción

Cuando ciertos elementos son calentados por encima de una cierta temperatura o como resultado de reacciones atómicas complejas, puede emitir luz de una determinada longitud de onda. El gráfico de la fig. 6-5 constituye un típico espectro de emisión: un gráfico de la intensidad emitida en función de la longitud de onda. Como veremos en fotometría de llama, el sodio llevado a incandescencia emite una radiación de 590 nm. Nos hallamos entonces en presencia del espectro de emisión del sodio.

Cuando una sustancia se interpone en el camino de una radiación electromagnética, absorbe (disminuye) parte de la intensidad de ésta. Esa capacidad de absorción es función de la estructura molecular de la sustancia interpuesta. Los modernos espectrofotómetros poseen una "fuente de luz monocromática variable". Es decir que por un

dispositivo óptico podemos obtener un haz de luz cuya longitud de onda se puede variar a voluntad (dentro de ciertos límites). Si ahora repetimos el "barrido" antes descrito pero utilizando un haz de luz de intensidad constante y de diversas longitudes de onda, podremos construir el espectro de absorción de la sustancia interpuesta (fig. 6-6). Este espectro es característico para cada molécula y permite su identificación. En Biología es frecuente realizar el espectro de absorción de sustancias orgánicas en solución (azúcares, aminoácidos, etc.).

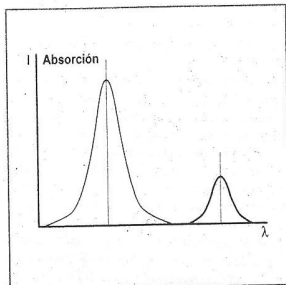


Fig. 6-6. Espectro de absorción.

Tanto en los espectros de emisión como en los de absorción la altura de los picos es proporcional a la cantidad o a la concentración de la sustancia absorbente. Ciertas sustancias presentan más de un pico de absorción, lo que facilita su identificación.

Fotometría de llama

Este método óptico de detección es utilizado para determinar la concentración de ciertos electrolitos (sobre todo sodio y potasio) en los fluidos biológicos.

Recordemos que la longitud de onda (o la frecuencia) determina el nivel de energía de una radiación y en el caso de la luz visible, su color. Cuando un metal "alcalinotérrico" es calentado por encima de una cierta temperatura emite una

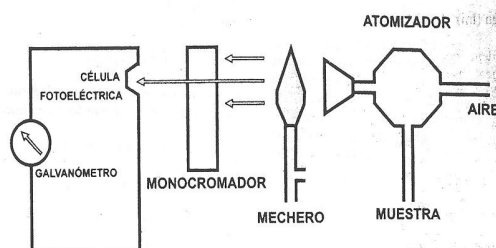


Fig. 6-7. Fotómetro de llama.

radiación luminosa de una longitud de onda característica. Es esta propiedad la que se utiliza para determinar la concentración de ciertos elementos por fotometría de llama. El principio del método es el siguiente: una muestra de la solución a analizar es pulverizada sobre una llama. El elemento presente en la muestra (por ejemplo Na^+) llega a incandescencia y emite una luz característica cuya intensidad es proporcional a la concentración del elemento analizado.

Consideremos por ejemplo que queremos determinar la concentración de Na^+ en una muestra de orina. El fotómetro de la llama posee de fábrica un selector que nos permite colocar un monocromador adecuado. Posee asimismo un atomizador que permite pulverizar las muestras sobre la llama.

Para efectuar nuestra medición realizamos, una vez más, una curva de calibración con soluciones de concentraciones conocidas. Colocamos luego la muestra de orina e interpolamos el valor correspondiente.

Unidades fotométricas. Unidad de intensidad luminosa

Una radiación electromagnética está caracterizada, además de por la frecuencia de la radiación que la constituye, por su intensidad. La intensidad de un haz de luz depende del número de fotones que lo componen. Cuando la luz atraviesa un medio transparente la intensidad luminosa decrece con el cuadrado de la distancia recorrida.

$$I_d = K(I_0/d^2)$$

donde

I_d = intensidad a la distancia d .

I_0 = intensidad inicial.

K = constante que depende del medio.

d = distorsión

La unidad de intensidad luminosa en el SIU es la candela (anteriormente llamada bujía). Esta es una unidad de base que, como lo decimos al presentar al SIU, es un concepto empírico que aceptamos sin discutir en base a otras magnitudes. No es más que la intensidad de una fuente standard, definida en ciertas condiciones de emisión (cuerpo negro de $1/60 \text{ cm}^2$ a la temperatura del platino en fusión y a una presión dada).

Toda fuente luminosa emite, en principio, en todas direcciones. Podemos entonces definir superficies esféricas centradas en el punto de emisión y sobre las que se distribuye la energía emitida.

Se llama **flujo luminoso** a la energía transmitida a través de un ángulo sólido con vértice en el punto de emisión. La unidad de flujo luminoso es el **lumen** y representa la energía asociada a un ángulo sólido de 1 estereorradián (sr) cuando la fuente tiene una intensidad de 1 candela (cd) (se tiene un estereorradián cuando el área del sector de esfera correspondiente a un ángulo sólido es igual al cuadrado del radio de la esfera).

1 lumen (lm) = 1 cd.1 sr

Es evidente que el flujo luminoso proveniente de una fuente es independiente de la distancia a la misma. Sin embargo la cantidad de fotones que llegan a la unidad de superficie en cada esfera concéntrica es menor. Es por ello que definimos a la **iluminación** o **iluminancia** cuya unidad es el lux. Tenemos un lux cuando 1 lumen incide sobre una superficie de 1 m².

1 lux (lx) = 1 lm/1 m² = 1 cd.1 sr/1 m²

Ley de Lambert y Beer

Lambert estudió las características de la disminución de la intensidad de la luz al atravesar un cuerpo (líquido) transparente. Beer extendió estos estudios a la disminución de la intensidad en función de la concentración de la solución.

Cuando un haz de luz atraviesa un volumen líquido su intensidad disminuye exponencialmente (ver el análisis de la función exponencial desarrollado anteriormente) con el espesor atravesado. Es decir que si tras un cierto espesor la intensidad disminuye el 50%, con el doble disminuirá el 25% y así sucesivamente. La **ley de Lambert** lo expresa cuantitativamente:

$$I_d = I_0 \cdot 10^{-k' \cdot d}$$

donde I_d es la intensidad remanente al atravesar un espesor d , I_0 la intensidad inicial y k' el denominado coeficiente de extinción que depende de la longitud de onda de la luz y de la naturaleza del líquido o medio.

Beer extendió los estudios de Lambert a las soluciones y observó que la intensidad de la luz transmitida por una solución de espesor constante disminuye también exponencialmente con la concentración de soluto. La suma de ambas observaciones dio origen a la ley de Lambert y Beer, que expresa:

$$I_e = I_0 \cdot 10^{-k' \cdot d \cdot c}$$

donde I_e es la intensidad emergente de una solución de concentración c y espesor d , siendo k' el coeficiente de extinción que dependerá también en este caso del soluto considerado. Al co-

eficiente I_0/I_e se lo llama transmitancia T . Es decir entonces que:

$$T = I_e / I_0 = 10^{-k' \cdot d \cdot c}$$

Como ya vimos, si aplicamos logaritmos la ecuación exponencial se transforma en lineal:

$$\log T = \log 10^{-k' \cdot d \cdot c}$$

$$\log T = -k' \cdot d \cdot c \cdot \log 10$$

$$-\log T = k' \cdot d \cdot c$$

A $-\log T$ lo llamamos densidad óptica $D.O.$ y al producto $k' \cdot d$ lo reemplazamos por una nueva constante a la que llamamos coeficiente de extinción específico (k_e) y tendremos:

$$D.O. = k_e \cdot c$$

Hemos llegado a una función en la cual la densidad óptica es función lineal de la concentración.

Fotocolorímetro

En el fotocolorímetro se mide la absorción de la luz por una sustancia coloreada, es decir que absorbe dentro del espectro visible. La intensidad luminosa emergente luego de atravesar una solución es detectada por una célula fotoeléctrica. La intensidad de la corriente de salida obtenida con una solución testigo, de concentración conocida, es comparada con la intensidad de salida al emplear la solución problema. Como el aparato está calibrado para dar una lectura en $D.O.$ podemos calcular la concentración por una regla de tres simple.

Veamos un ejemplo: el fotocolorímetro posee una lámpara que emite luz blanca. Delante de la misma se coloca un filtro que sólo dejará pasar una banda más o menos estrecha de longitudes de onda en la zona absorbida por la sustancia en solución analizada (por ejemplo para la hemoglobina se emplea un filtro verde). El filtrado se realiza para aumentar la sensibilidad de la medida. La luz ya filtrada atraviesa un recipiente apropiado donde se halla la solución a determinar y luego llega a la célula fotoeléctrica. En los instrumentos más modernos la longitud de onda de la luz inci-

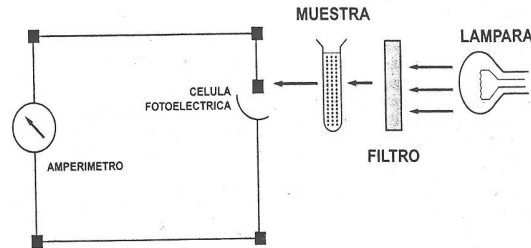


Fig. 6-8. Fotocolorímetro.

dente se selecciona con un prisma o red de difracción (fig. 6-8).

En la mayoría de los casos se realiza una reacción química para colorear la solución cuya concentración se quiere determinar. Es el caso de las determinaciones más corrientes en el laboratorio, como la medida de la concentración de las proteínas en solución (método de Lawry). Para cuantificar la reacción se realiza primero una curva de calibración, con varias soluciones de concentración proteica conocidas. Luego se determina la $D.O.$ de la solución problema y se interpola en la curva de calibración (fig. 6-9) el valor correspondiente de concentración para la $D.O.$ leída. Una técnica similar se emplea para determinar, por ejemplo, la concentración de glucosa.

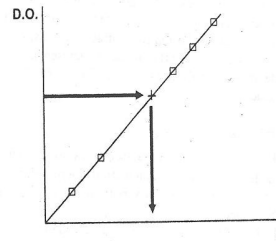


Fig. 6-9. Curva de calibración.

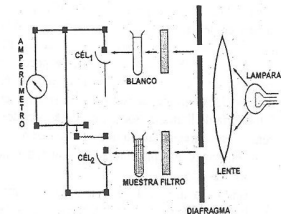


Fig. 6-10. Fotocolorímetro de "doble haz".

Óptica

Podemos definir a la óptica como el estudio de los mecanismos de transmisión de la luz. Esto implica información sobre la forma, luminosidad, posición y color de los objetos cuyas imágenes se analizan, así como sobre el estado de la materia que emite, transmite o absorbe dicha luz. Veamos un resumen de las principales leyes ópticas de interés para analizar luego sus aplicaciones biomédicas.

Óptica geométrica. Reflexión. Refracción

La luz se propaga en línea recta en el vacío y, como ya dijimos a 300.000 km/s.

Cuando un haz de luz pasa de un medio homogéneo a otro se refleja parcial o totalmente. El rayo incidente y el rayo reflejado se hallan en un mismo plano. El ángulo α de incidencia es igual al ángulo β de reflexión (fig. 6-11).

El rayo que se propaga al segundo medio se denomina rayo refractado. El cociente entre el seno del ángulo de incidencia (α) y el seno del ángulo de refracción (α') es una constante para cada par de medios, llamada índice de refracción ($n_{2,1}$).

$$\text{Sen } \alpha' / \text{sen } \alpha = n_{2,1}$$

Si la luz pasa del vacío a un medio dado hablamos de índice de refracción absoluto o índice de refracción a secas.

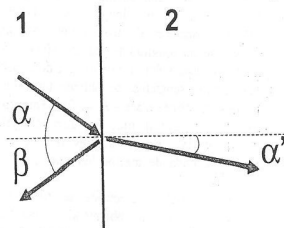


Fig. 6-11. Al pasar de un medio (1) a otro (2), el rayo de luz se refleja en parte. El resto penetra en 2 pero se desvía respecto de la normal al plano de incidencia (línea de puntos).

También podemos calcular:

$$n_{2,1} = c_1 / c_2$$

c_1 = Velocidad de la luz en el vacío.
 c_2 = Velocidad en el medio dado.

Si $n_{2,1} = 1,333$ para el agua, la velocidad de la luz en ese medio será: 225.056 km/s

Los índices de refracción de los vidrios tipo Crown (1,51 - 1,55) son inferiores a los de los cristales tipo Flint (1,62 - 1,70).

Lentes

Un medio transparente separado de otro por dos caras no paralelas constituye una lente. Las lentes pueden ser delgadas (su espesor es despreciable en relación con las otras dimensiones del elemento) o gruesas (su espesor es considerable).

Cuando la superficie de las caras son casquetes esféricos hablamos de lentes esféricas. Si las superficies son cilíndricas hablamos de lentes cilíndricas (fig. 6-12).

Recordemos rápidamente los elementos de una lente esférica delgada:

- Dos superficies esféricas.
- Un centro óptico (O).
- Un eje óptico (la recta que une los centros de curvatura).
- Dos focos: 1) El foco objeto (f). Todo rayo que incide en la lente pasando por f sale paralelo al

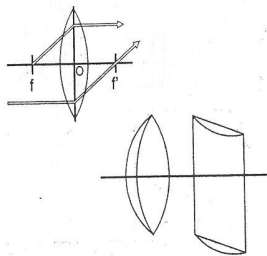


Fig. 6-12. Lente cilíndrica.

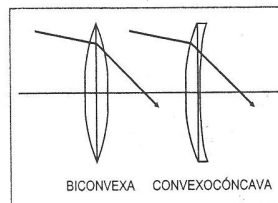


Fig. 6-13. Lentes convergentes.

eje óptico. 2) El foco imagen (f'). todo rayo que incide paralelo al eje óptico emerge pasando por f' .

Una lente es **positiva (convergente)** cuando al atravesarla los rayos se acercan al eje óptico. Esto ocurre en las lentes **biconvexas** y en las **convexoconcavas** cuando el radio de curvatura de la segunda superficie es menor que el de la primera (fig. 6-13).

Una lente es **negativa (divergente)** (fig. 6-14) cuando al atravesarla, los rayos se alejan del eje óptico. Esto ocurre en las lentes **biconcavas** en las convexoconcavas cuando el radio de curvatura de la segunda superficie es mayor que el de la primera.

Las lentes convergentes se diferencian en la práctica de las divergentes porque las convergentes son más gruesas en el centro que en el borde y las divergentes a la inversa. Otra forma de identificarlas es deslizarlas en forma paralela a una superficie escrita. Si la imagen que observamos se mueve en el mismo sentido que el movimiento impuesto a la lente esta es divergente o negativa.

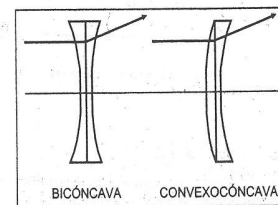


Fig. 6-14. Lentes divergentes.

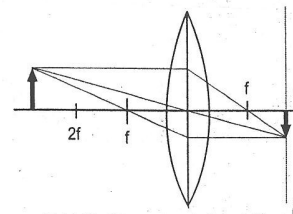


Fig. 6-15. Objeto entre el infinito y $2f$. Si se mueve en sentido contrario es convergente o positiva.

Imágenes

Cuando la luz proveniente de un objeto atraviesa una lente se obtiene una imagen del mismo. Esta puede ser real, si es formada por los rayos que salen de la lente al encontrarse sobre un plano, o virtual, si es formada por la prolongación hacia atrás de los rayos que atraviesan una lente. Antes de dar algunos ejemplos recordemos que, además de lo ya dicho para los rayos que pasan por los focos, el que pasa por el centro óptico no se desvía.

Formación de imágenes en lentes delgadas positivas y esféricas

Veamos un ejemplo: un objeto se halla ubicado entre el infinito y el doble de la distancia focal (fig. 6-15).

Como se ve se forma una imagen real menor e invertida. Esto es lo que ocurre en el ojo (ver más adelante) que puede ser considerado, en una primera aproximación, como una lente delgada convergente esférica. La imagen real e invertida se forma sobre la retina.

Veamos ahora qué pasa si el objeto se encuentra a una distancia menor que la focal.

La imagen es virtual (formada por la prolongación de los rayos que atraviesan la lente), mayor y derecha (fig. 6-16). Es el caso de las lupas. Al mirar a través de las mismas vemos al objeto con un tamaño mayor al real.

En resumen:

- Las lentes delgadas positivas forman imágenes reales o virtuales.

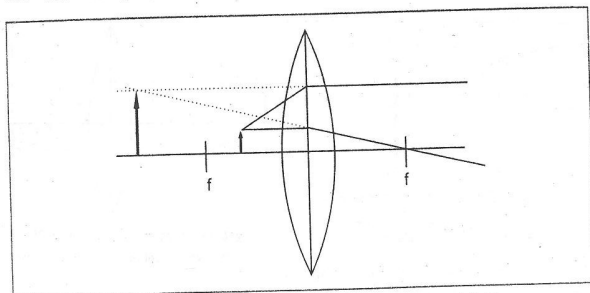


Fig. 6-16. El objeto se encuentra a una distancia menor que la focal.

- 1) Si el objeto se encuentra más allá de $2f$, la imagen es real invertida y menor.
 - 2) Si el objeto se encuentra en $2f$, la imagen es real invertida e igual.
 - 3) Si el objeto se encuentra entre f y $2f$, la imagen es real invertida y mayor.
 - 4) Si el objeto se encuentra en el foco, la imagen se forma en el infinito y es real.
 - 5) Si el objeto se encuentra entre el foco y el centro óptico de la lente, la imagen es virtual derecha y mayor.
- Las lentes delgadas negativas solamente forman imágenes virtuales, derechas y menores.

Fórmula de los focos conjugados

Permite calcular la distancia focal de una lente conociendo la distancia a la que se encuentra el objeto y la distancia a la cual se forma la imagen correspondiente a ese objeto (en el caso que $f = f'$) (fig. 6-17).

$$1/f = 1/x + 1/x' \text{ (expresada en metros)}$$

x = distancia objeto-lente. Siempre positivo.
 f = distancia focal.

- + lentes convergentes
- lentes divergentes
- x' = distancia imagen-lente.
- + imagen real
- imagen virtual

A la inversa de la distancia focal se la llama poder dióptrico de la lente. Así para una lente de distancia focal igual a $0,2 \text{ m}$ el poder dióptrico (P) será:

$$P = 1/f = 1/0,2 \text{ m} = 5 \text{ dioptrías}$$

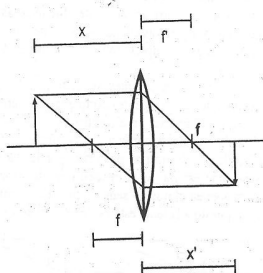


Fig. 6-17. Focos conjugados.

Microscopio compuesto

La base del microscopio compuesto es la utilización de dos lentes convergentes convenientemente instaladas en un tubo cilíndrico. La primera

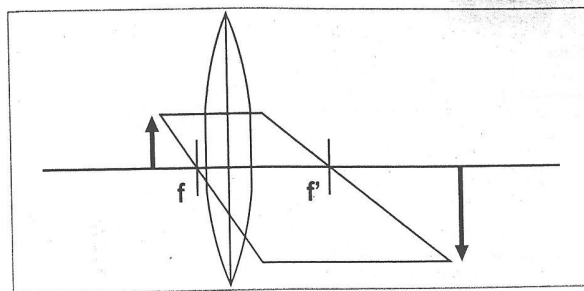


Fig. 6-18. Microscopio compuesto. Ubicación del espécimen en relación con el foco del objetivo.

lente recibe el nombre de objetivo y el espécimen a observar debe estar situado más allá de la distancia focal de esta primera lente, pero lo más cerca posible al foco de la primera (fig. 6-18). Se obtendrá así una imagen real, mayor e invertida.

Esta primera imagen es tomada por la segunda lente, el ocular, también convergente, que trabaja como lupa. Su distancia focal y posición son tales que la primera imagen cae entre el foco y la lente. La segunda imagen, y que es la que se visualiza, es mayor, virtual y derecha con respecto a la imagen dada por el ocular. Es virtual, mayor e invertida con respecto al objeto (fig. 6-19).

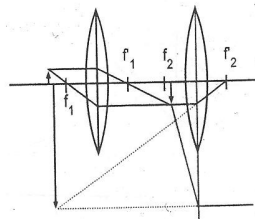


Fig. 6-19. Microscopio compuesto. Imagen obtenida con la segunda lente (ocular). Es virtual, mayor y derecha respecto de la primera.

Óptica cuántica. Microscopio electrónico

Cuando una partícula se desplaza a gran velocidad presenta un comportamiento ondulatorio. La longitud de onda (λ) del fenómeno está dada por la relación:

$$\lambda = h/(m \cdot v)$$

donde h es la constante de Planck, m la masa de la partícula en gramos y v su velocidad en cm/s.

El poder resolutivo (PR) de un microscopio es la distancia mínima a la que pueden hallarse dos puntos para ser visualizados en forma independiente. El PR es una función inversa de la longitud de onda (a menor longitud de onda, mayor PR). Si se aceleran electrones a 60.000 voltios , se obtiene una longitud de onda de $0,049 \text{ Å}$. Si se sustituye este valor en la fórmula de la distancia mínima separable, se obtiene un valor de $0,0004 \text{ micrones}$ o sea 4 Å . El fundamento del microscopio electrónico es el aumento del poder resolutivo, para lo cual es necesario emplear una onda de menor longitud que la luz visible.

Para la emisión de electrones se utilizan óxido de bario o estroncio, obteniéndose una fuente puntual. La deflexión y focalización de los electrones se obtiene por medio de las denominadas lentes electrostáticas o magnéticas.

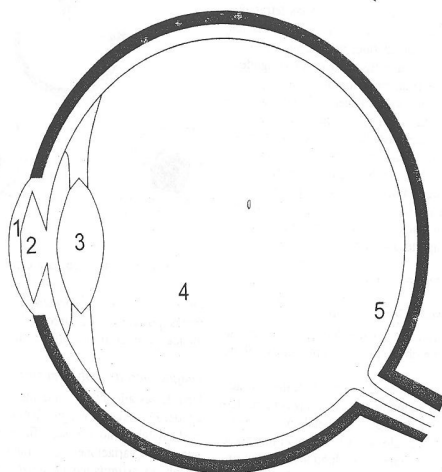


Fig. 6-20. Constituyentes del ojo.

Aplicaciones biomédicas. El ojo. Cadena óptica del ojo

El sistema óptico del ojo está constituido por diversos elementos referenciados en la figura 6-20:

1. Lente concavoconvexa: la córnea y el humor acuoso.
2. Diafragma: iris pupilar.
3. Lente biconvexa: el cristalino.
4. Lente cóncavoconvexa: el humor vítreo.
5. Pantalla sensible: la retina.

Los índices de refracción de la córnea (1,376), del humor acuoso (1,336), del humor vítreo (1,336) y del cristalino (1,424) son bastante similares. Como la diferencia entre los índices de refracción de la córnea y del aire es mucho mayor, es en la entrada del rayo en el ojo donde se produce la mayor refracción.

Ojo reducido

Como ya dijimos, es posible esquematizar los caminos ópticos de la luz en el ojo. Para ello hay que considerar que todos los medios refringentes antes mencionados trabajan como si fueran una sola lente gruesa biconvexa, con las siguientes características (ojo reducido):

- Distancia focal anterior: 17,05 mm.
- Distancia focal posterior: 22,78 mm.
- El poder dióptrico total es de alrededor de 50 dioptrías.

También se supone que los medios ópticos oculares son homogéneos y poseedores de un índice de refracción igual al del agua (1,333). La única interfase es la superficie de la córnea, donde se considera que se encuentra la lente con las características ópticas que ya hemos comentado.

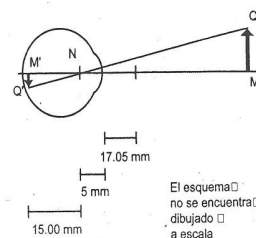


Fig. 6-21. Tamaño de la imagen en la retina.

En la figura 6-21 los triángulos QMN y Q'M'N' son semejantes y se cumplirá que:

$$M'Q'/MQ = M'N'/MN = Q'N'/QN$$

Es por ello que conociendo el tamaño de un objeto (QM) y la distancia que lo separa del ojo (MN) es posible calcular en forma sencilla el tamaño de la imagen que se formará de él sobre la retina.

$$M'Q' = (MQ \cdot M'N')/MN$$

Ajuste focal. Acomodación

Es el proceso mediante el cual el ojo se ajusta para hacer que la imagen se forme sobre la retina. Esto ocurre en el ojo relajado para todo objeto situado a una distancia mayor de 6 m (fig. 6-22).

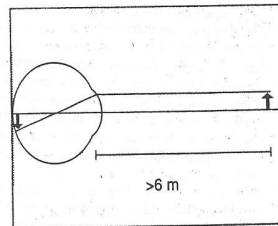


Fig. 6-22. Acomodación.

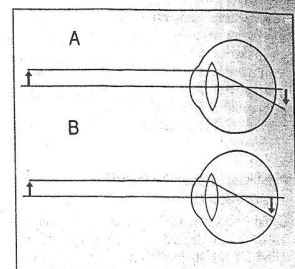


Fig. 6-23. A. La imagen se forma detrás de la retina porque el objeto está a menos de 6 m. B. Respuesta del ojo para subsanar ese inconveniente: aumento de la convergencia de la lente.

Cuando la distancia es menor (fig. 6-23A) la imagen tiende a formarse detrás de la retina, por lo que no será nítida. Para lograr que la imagen siga formándose en la retina es necesario aumentar el poder dióptrico (disminuir la distancia focal) del sistema. Esto es lo que ocurre en el ojo: al acercarse un objeto aumenta el poder de convergencia al aumentar la curvatura del cristalino (fig. 6-23B).

Además de la mayor curvatura de la cara del cristalino, lo que aumenta su poder dióptrico o de convergencia, debe mejorarse la calidad de la imagen disminuyendo las aberraciones esféricas y cromáticas del cristalino. Además debe ajustarse la orientación de ambos ojos. Para lograr todo esto el proceso de acomodación involucra:

- 1) Contracción de los músculos ciliares para aflojar la tensión de los ligamentos suspensorios del cristalino el que, librado a su elasticidad natural, tiende a adquirir forma esférica aumentando su poder de convergencia.
- 2) Reducción del diámetro de la pupila, lo que al eliminar los rayos periféricos mejora la calidad de la imagen al evitar las aberraciones esféricas y cromáticas.
- 3) Convergencia de los ejes de ambos ojos sobre el objeto por acción de los músculos extrínsecos del ojo.

Si se acerca progresivamente un objeto al ojo éste va aumentando su acomodación para obtener una imagen nítida. Pero al llegar a un cierto punto (distancia mínima de visión distinta) se llega al máximo de acomodación posible. Es evidente que cuanto mayor es la capacidad de acomodación de un ojo más cercano se encuentra el punto próximo.

Presbicia. Defectos de la visión y su corrección

Como vimos la capacidad de ver nítidamente objetos cercanos depende de la elasticidad del cristalino. Esta elasticidad disminuye con la edad. El poder de acomodación varía desde 14 dioptrías en un niño de diez años hasta 1 dioptría en un hombre de 70 años. En la edad avanzada es de rigor que el individuo pierda la capacidad de ver de cerca por falla en el poder de acomodación. A este defecto se le llama presbicia (del griego presbós: viejo). El punto próximo pasa de los 7 cm en el niño a los 20 cm en el adulto y alcanza una cifra mucho mayor en los ancianos (es característica la lectura del diario con los brazos extendidos en la edad avanzada).

La presbicia se corrige con lentes convergentes (positivas) "para ver de cerca" que aumentan el poder de convergencia del sistema.

Miopía. Hipermetropía. Correcciones

En el ojo emélope (normal) relajado la imagen de un objeto situado a más de seis metros se forma sobre la retina. Cuando el ojo no tiene dimensiones normales (dismélope) la imagen no se forma sobre la retina sino por delante (ojo miope) o por detrás (ojo hipermetrópe). Esto se esquematiza en la figura 6-23.

En el ojo miope el poder convergente resulta excesivo para un globo ocular demasiado "largo" y la imagen se forma delante de la retina. La miopía se corrige restando poder convergente al ojo con lentes esféricas negativas o divergentes.

En el ojo hipermetrópe el poder convergente resulta débil para un ojo relativamente "corto": la imagen es retrorretiniana. El hipermetrópe puede corregir el problema "acomodando", pero esa situación produce el cuadro conocido como "vista cansada"; la hipermetropía se corrige aumentando

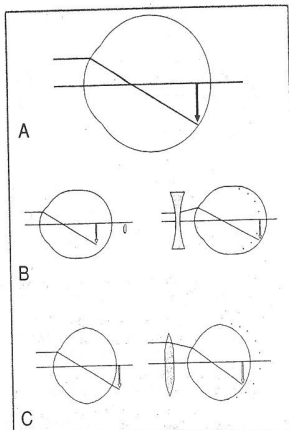


Fig. 6-23. A. Ojo emélope. B. Miopía. C. Hipermetropía.

do el poder convergente del ojo con lentes esféricas positivas o convergentes.

Exploración funcional del ojo

Veremos ahora algunas de las técnicas utilizadas para explorar las condiciones de la función visual.

Medida de la agudeza visual

La agudeza visual es la capacidad de distinguir como separados a dos puntos cercanos (concepto similar al poder resolutorio del microscopio). Para que esto ocurra las imágenes de estos dos puntos deben formarse sobre dos elementos retinianos separados por un tercero. En la zona central de la retina (fovea) los conos están densamente agrupados y siendo el diámetro de un cono de 0,003 mm, es la distancia que debe mediar entre dos puntos o imágenes para que se interpreten como separados.

La medida de la agudeza visual se realiza mediante el uso de tablas de ensayo en las que se hallan dibujados letras o signos dispuestos en

tamaños decrecientes. El sujeto, colocado a una distancia de 6 metros, debe distinguir claramente las 10 primeras filas de letras. En las letras que forman la décima fila, cada trazo y la separación entre trazos forman ángulos de 1 minuto respecto al ojo del sujeto investigado. Esta es la agudeza considerada normal en el hombre adulto.

Si el sujeto no alcanza a leer todas las filas, tiene una agudeza visual menor que la normal. Así si es capaz de leer hasta la sexta fila inclusive, comenzando desde las letras mayores, tendrá una agudeza visual de 0,6. Si llega a la cuarta fila, de 0,4 y así sucesivamente. Si no ve la primera fila se lo acerca a la pantalla hasta que pueda hacerlo. Supongamos que puede ver la primera línea a 3 metros. Su agudeza visual será:

$$0,1. (3m/6m) = 0,05$$

Campo visual. Campimetría

El campo visual es la parte del espacio en que se debe hallar un objeto para ser percibido por el ojo inmóvil.

La campimetría es el estudio del campo visual que se realiza comúnmente con un perímetro. Este aparato consta de un arco metálico cuya abertura cubre un ángulo de 180°. Sobre el mismo se puede desplazar una fuente luminosa. El ojo explorado debe situarse en el centro de curvatura del perímetro. Se hace una primera exploración con el arco en posición horizontal. Se desplaza la luz a lo largo de él y se anotan los valores extremos (en grados con respecto a la línea mediana en

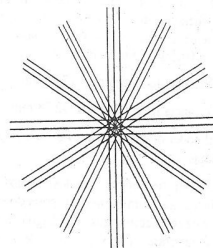


Fig. 6-25. Figura empleada para estudiar el astigmatismo.

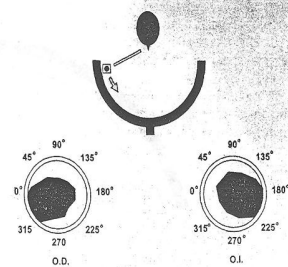


Fig. 6-24. Gráfico para campimetría.

que es percibida). La operación se repite en diferentes posiciones del arco y los resultados se vuelcan a un gráfico similar al de la fig. 6-24).

Diagnóstico del astigmatismo

Una de las alteraciones que más perjudican a la agudeza visual es el astigmatismo. En él la córnea o el cristalino no son superficies esféricas sino que tienen variaciones en su radio de curvatura. En el ojo astigmático un objeto puntual forma una imagen no puntual.

El astigmatismo se estudia en forma aproximada por medio de un gráfico denominado estrella astigmática (fig. 6-25); ésta es una plancha im-

presa con líneas paralelas en diferentes ángulos. Un ojo astigmático cuya deformación es en el eje vertical ve claramente las líneas horizontales. A la inversa, si el problema es en el plano horizontal, ve claramente las líneas verticales.

El astigmatismo es también medible por el oftalmómetro de Javal. La base experimental del mismo es la siguiente: se proyectan sobre la córnea dos imágenes provenientes de fuentes situadas en los extremos de un arco de 90 colocado en posición horizontal. En estas condiciones se hacen coincidir los bordes de ambas figuras en la córnea. Giramos ahora el arco 90°. Si las imágenes se superponen o se separan esto implica la presencia de astigmatismo. Cuanto mayor sea el grado de superposición mayor será el astigmatismo diagnosticado.

Corrección del astigmatismo

El astigmatismo descrito (llamado regular, en el cual un radio de curvatura es menor que los restantes) se corrige colocando una lente cilíndrica cuyo eje lineal sea perpendicular al eje alterado de la córnea. Estas lentes cilíndricas pueden ser positivas o negativas.

La transducción de la señal luminosa

Los conos y los bastones, las células sensibles a la luz presentes en la retina, contienen sustancias químicas que se descomponen bajo la acción de radiaciones electromagnéticas de una cierta longitud de onda. Los productos de esta descomposición inducen un cambio en el potencial de membrana de los conos y de los bastones, lo que a su vez modifica el potencial de las terminaciones nerviosas que transmiten la información al cerebro.

Los conos son ricos en una sustancia pigmentada, la rodopsina. Esta macromolécula es el complejo de un pigmento, el retineno, con una proteína: la escotopsina. Cuando la luz es absorbida por la rodopsina, esta molécula comienza a descomponerse rápidamente. La causa de este cambio instantáneo es la transformación del retineno que pasa de la forma "cis" a la forma "trans" (fig. 6-26). En realidad lo que ocurre es que los sitios reactivos del retineno en la forma *trans* no "encajan" más con los sitios reactivos de la escotopsina y las dos moléculas comienzan a separar-

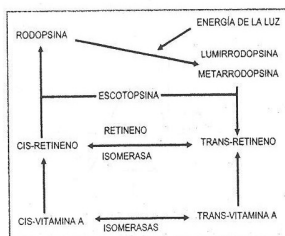


Fig. 6-26. Proceso general de la transformación de cis-retineno a trans-retineno.

se. El nuevo producto es la lumirrodopsina, que es una mezcla de moléculas disociadas y no disociadas. Este producto es muy inestable y se transforma, en una fracción de segundo, en metarrodopsina que es aún una combinación "fija" de retineno y escotopsina. Este compuesto igualmente inestable se descompone lentamente hasta la completa separación de la escotopsina y del *trans*-retineno. Durante este proceso los conos son "excitados" y la información parte hacia el sistema nervioso central.

El retineno-*trans* es retransformado, en presencia de la retineno isomerasa y con gasto de energía, en retineno-*cis*, que se une nuevamente a la escotopsina para reconstituir la rodopsina.

La vitamina A es un precursor del retineno en sus dos formas.

En la oscuridad la membrana de los conos se encuentra, paradójicamente, fuertemente despolarizada. Esta despolarización mantiene abiertos canales de Ca^{2+} voltaje dependientes en las terminaciones sinápticas y el influjo resultante de Ca^{2+} produce una liberación continua de transmisor. La despolarización se debe a la apertura de canales de Na^+ en la membrana plasmática del segmento externo. La iluminación produce el cierre de estos canales por lo que el potencial del receptor es una hiperpolarización que lleva a una disminución en el ritmo de liberación del transmisor.

Cuando la célula está en un estado más sensible la absorción de un solo fotón reduce el influjo de Na^+ en un millón o más de iones, generando una hiperpolarización de 1 mV. ¿Cuál es el mecanis-

mo por el cual la luz causa el cierre de los canales de Na^+ ?

El mecanismo responsable de la hiperpolarización del cono sería el siguiente: la débil energía asociada a cada fotón es incapaz por ella misma de desencadenar el proceso. Es por ello que en realidad su efecto es el de catalizar en el pigmento una reacción química que provoca una brusca liberación de energía. Cuando el retineno pasa de la forma *cis* a la forma *trans*, la transformación se acompaña de un movimiento brutal de esta molécula que se distiende como un resorte y deforma la molécula de escotopsina. Esta deformación permite el desenmascaramiento de una proteína inicialmente ligada a la escotopsina que se combina con el retinal que simultáneamente abandona su unión con un fosfolípido. Esto constituye un proceso de conmutación química. Estos movimientos moleculares llevan a la liberación de varios radicales ionizados y ese campo iónico instantáneo lleva, directa o indirectamente, al cierre de los canales de Na^+ . No está aún claro cómo este proceso está asociado a la liberación de Ca^{2+} y a un cambio en la concentración de guanosin-monofosfato-cíclico.

La fracción pigmentada de la membrana del cono está plegada sobre ella misma para formar una enorme cantidad de "discos" colocados los unos sobre los otros (fig. 6-27). Cada disco está cubierto de moléculas de rodopsina. Esta relación íntima entre la rodopsina y la membrana celular explica la sensibilidad exquisita del cono a la luz: se puede detectar la energía asociada a un solo cuanto fotónico.

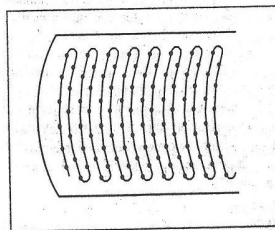


Fig. 6-27. Fracción pigmentada de la membrana del cono.

Visión de los colores

El color es una sensación psicofísica que sabemos asociada a la longitud de onda de la luz que llega a la retina. De esta manera podemos asociar cada color a una longitud de onda determinada. En realidad esto es cierto para los denominados colores fundamentales: el rojo, el verde y el azul, los que corresponden a longitudes de onda bien definidas. Las otras sensaciones de color pueden obtenerse mezclando los colores fundamentales en diversa proporción.

El triángulo de los colores (fig. 6-28) fue propuesto por Maxwell para establecer todos los colores posibles a partir de los tres fundamentales. Cada uno de éstos se encuentra en uno de los vértices de un triángulo. Los lados representan combinaciones de dos colores primarios. Así sobre el lado rojo-verde se encuentra el amarillo y el anaranjado, mientras que sobre el lado rojo-azul encontramos el púrpura. El blanco (mezcla en proporciones iguales de los tres colores fundamentales) se halla en el centro del triángulo. A mitad de camino entre el blanco y el amarillo encontramos el crema y entre el blanco y el azul, el celeste.



Fig. 6-28. Triángulo de los colores.

Los bastones son responsables de la denominada visión en la penumbra. No se perciben detalles ni colores de los objetos, sino sólo áreas de luz y oscuridad (visión escotópica). Los conos son los elementos responsables de la visión a plena luz y de la percepción de los colores. Estos fotoreceptores poseen diferentes pigmentos cuya estructura química es similar a la de la rodopsina, pero

cuyas propiedades se modifican a diferentes longitudes de onda. Se ha demostrado la existencia de pigmentos sensibles al rojo y al verde. Un tercer pigmento sería sensible al azul. La teoría tricrómica de Young postula que los receptores retinianos contienen uno de los tres tipos de pigmentos fotosensibles. Actualmente parece más plausible aceptar que los tres tipos de pigmentos están mezclados en cada cono y no necesariamente separados en tres tipos de cono diferente. Registros con microelectrodos tomados después de la primera sinapsis visual han mostrado que al lado de células que responden exclusivamente a iluminaciones monocromáticas, existen otras que responden a estímulos de diferentes longitudes de onda en la zona del rojo, azul o verde.

Una alternativa a la teoría tricrómica es la de los pares antagonistas de Hering. Estos pares son el amarillo-azul, rojo-verde y el negro-blanco. La sensación de color resultaría entonces de la suma de mezclarse de los tres pares antes descritos.

AUDICIÓN

En el apartado anterior estudiamos el sentido de la visión, que podemos resumir como la capacidad de percibir una parte del espectro electromagnético. Esta capacidad está dada por la **transducción** de la energía asociada a estas radiaciones en una variación del potencial de membrana en la célula detectora (conos y bastones). En el caso de la audición las células detectoras y transductoras se hallan en la denominada **rampa coclear** del oído interno. Estas células tienen la capacidad de responder a variaciones periódicas de **presión** que ocurren en el líquido (endolinfa) que las baña. Estas variaciones de presión son consecuencia de la llegada a la membrana del tímpano de ondas mecánicas que se propagan en un medio elástico (el aire).

Propagación de ondas mecánicas en un medio elástico. Acústica

La acústica estudia la generación de vibraciones mecánicas, su transmisión por diferentes medios y sus efectos sobre diferentes materiales. Veamos ahora las principales propiedades de estas vibraciones mecánicas.

Consideremos el modelo de un cilindro cerrado en ambos extremos por membranas elásticas

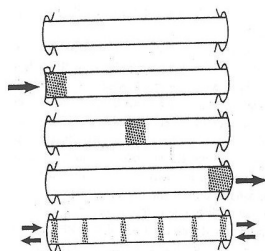


Fig. 6-29. Distintas formas de disposición de las moléculas de aire en un cilindro con ambos extremos cerrados con membranas.

(fig. 6-29). Las áreas grisadas representan las moléculas de aire uniformemente distribuidas en su interior.

Si sobre una de las membranas aplicamos una cierta presión (fuerza/superficie), esto provocará una condensación local de las moléculas de aire que se propagará a lo largo del tubo hasta producir la deformación de la membrana de la derecha. El fenómeno descrito es la propagación de una **perturbación mecánica** en el aire (un medio elástico) a lo largo del tubo. Es importante destacar que no ha habido traslado de las moléculas de aire de uno al otro extremo del tubo y que lo único transmitido es la perturbación bajo la forma de una onda de presión. Si la presión en la membrana izquierda es ejercida en forma periódica hablaremos de la propagación de una onda mecánica, caracterizada por una cierta frecuencia y una cierta intensidad (la presión ejercida contra la membrana en cada perturbación). Cuando la transmisión de una onda mecánica en el aire presenta frecuencias de entre 20 y 16000 ciclos/segundo es, dentro de ciertos límites de intensidad, percibida por el oído y conocida bajo el nombre de sonido.

Sonido

Físicamente considerado el sonido es entonces la propagación de una onda de energía mecánica a

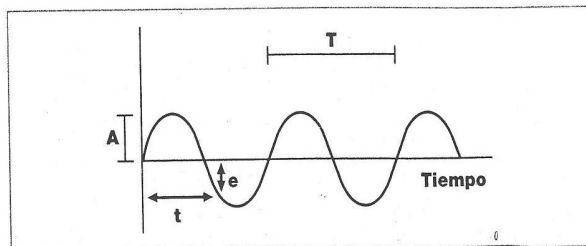


Fig. 6-30. Elongación en función del tiempo.

través de un medio elástico y que es capaz de excitar las estructuras auditivas. En el transporte de esta onda mecánica no debe confundirse el desplazamiento de la perturbación con el movimiento de cada molécula en el medio. Cada molécula ejecuta, al ser alcanzada por la perturbación, un movimiento oscilatorio armónico alrededor de su punto de equilibrio en reposo. La distancia de la molécula con respecto al punto de equilibrio se llama elongación (e) y está dada, en cada instante por:

$$e = A \cdot \sin(Wt + \xi)$$

donde

A = amplitud o elongación máxima alcanzable

$W = 2 \cdot \pi \cdot f$ (siendo f la frecuencia expresada en Hertz)

t = tiempo

ξ = ángulo de desfase entre las ondas

La elongación en función del tiempo da un gráfico como el de la figura 6-30.

La aparente similitud con las ondas electromagnéticas no debe esconder las profundas diferencias entre ambos procesos. En el caso de estas últimas los fotones al mismo tiempo que se trasladan con una velocidad de 300.000 km/s, oscilan transversalmente con una cierta frecuencia. En el caso del sonido el movimiento oscilatorio de cada molécula de aire no es acompañado por el desplazamiento de la misma, ya que lo que viaja es la perturbación que pasa de molécula a molécula. El movimiento oscilatorio es, por otra parte, longitudinal con respecto al avance de la onda.

El tiempo T , llamado período, es el necesario para que la molécula pase dos veces en su movimiento oscilatorio, por el mismo punto en el mismo sentido. Por otra parte, como en toda oscilación periódica:

$$T = 1/f$$

La perturbación que hace oscilar a las moléculas alrededor de su punto de reposo viaja con velocidad constante. Se llama longitud de onda (λ) a la distancia que separa a las dos moléculas más próximas que tengan igual elongación y desplacen en igual sentido.

El tiempo necesario para que la perturbación recorra la distancia λ es igual al período T . Luego:

$$\lambda = v \cdot T$$

siendo v la velocidad de propagación del sonido en el medio. Como $T=1/f$, resulta:

$$\lambda = v/f$$

Características del sonido. Armónicas

Un sonido se caracteriza por los siguientes elementos:

Intensidad. Es proporcional al cuadrado de la amplitud, al cuadrado de la frecuencia y a la densidad del medio, y disminuye en forma proporcional al cuadrado de la distancia a la fuente de emisión.

Altura. Depende de la frecuencia de la vibración. En la voz humana la frecuencia de un bajo es de 80-30 Hz, un barítono de 130-520 Hz, un tenor de 170-680 Hz y una soprano de 240-1020 Hz.

Timbre. Una onda es raramente "pura" y está acompañada de otras cuya frecuencia es un múltiplo o submúltiplo de la "frecuencia fundamental". Estas ondas se conocen como armónicas y son las que determinan el timbre de un sonido. La presencia de armónicas es lo que nos permite diferenciar dos sonidos de igual altura e intensidad producidos, por ejemplo, por dos instrumentos musicales.

El sonido propagándose en el aire es una variación compleja de la presión alrededor de un valor medio, la presión atmosférica.

La velocidad del sonido varía según las características del medio por el cual se propaga, dependiendo de la elasticidad y densidad del mismo. La velocidad de propagación en el aire es, a 15°C de 340 m/s, mientras que en el agua (más densa y menos distensible) es de 1.500 m/s. En grasa 1.400 m/s, músculo 1.568 m/s, cerebro 1.530 m/s y en un hueso compacto de 3.600 m/s.

Resonancia

Los cuerpos sólidos tienen una frecuencia característica de vibración. Debido a ello puede identificarse un objeto escuchando el sonido que emite. Si un cuerpo es alcanzado por un sonido la vibración del aire o del medio que lo rodea se transmite al mismo (resonancia). Si la frecuencia del sonido es similar a la frecuencia fundamental de emisión del cuerpo, la transferencia de energía es máxima. En el caso de frecuencias muy diferentes el cuerpo alcanzado por el sonido no resuena. Debemos decir finalmente que la capacidad de un cuerpo de emitir sonido depende, por supuesto, de su estructura molecular.

Unidades y escalas acústicas.

Presión acústica

La intensidad de un sonido se define como la cantidad de energía asociada al mismo que atraviesa la unidad de área en la unidad de tiempo.

$$\text{intensidad } (I) = \text{energía } (E) / (\text{superficie} \cdot \text{tiempo})$$

Esto corresponde a la energía acústica contenida en un cilindro de la unidad de sección y de una longitud igual a la distancia recorrida por la onda en la unidad de tiempo. La unidad será:

$$I = \text{Joule}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$$

pero como Joule/s = Watt, tenemos:

$$I = \text{Watt} \cdot \text{m}^{-2}$$

Es decir que la intensidad de un sonido que llega a una superficie se mide por la energía liberada por unidad de área. La presión asociada a la energía transmitida recibe el nombre de presión acústica.

Niveles de sensación

La intensidad del sonido audible va desde aquel que produce sobre la membrana del tímpano una presión de $2 \cdot 10^{-3}$ Newton/m² (sonido mínimo audible; $I = 10^{-12}$ Watt/m²) hasta el que produce presiones de 28 Newton/m² (sonido máximo tolerable; $I = 10^2$ Watt/m²) (cuadro 6-2). Lo anterior es válido para una frecuencia de 1.000 ciclos/segundo. Por debajo del mínimo audible no hay sensación alguna. Por encima del máximo tolerable la sensación auditiva da paso a la sensación dolorosa.

Esta gran amplitud del rango audible no se refleja en la respuesta del mecanismo de la audición, lo que se debe a la no linealidad del oído. La sensación que se percibe ante un sonido depende del nivel previo de estimulación: el tic-tac de un

◆ Cuadro 6-2. Intensidad sonora de algunas fuentes

Fuente	Intensidad (W/m ²)	NS (dB)
Mínimo audible	10^{-12}	0
Tic-tac de un reloj (a 1 m)	10^{-10}	20
Voz baja a 1 m de distancia	10^{-8}	40
Habla normal	10^{-6}	60
Tránsito intenso en la calle	10^{-4}	80
Turbina de avión a 100 m	10^{-2}	120
Turbina de un avión a 10 m	10^0	140

reloj es perfectamente audible en un ambiente silencioso pero pasa completamente desapercibido si el ruido de fondo es elevado.

La sensación percibida ante la variación de la intensidad de un sonido sigue aproximadamente la relación:

$$\text{Nivel de sensación} = h_1 - h_2 = \log I_1 - \log I_2 = \log (I_1/I_2)$$

donde

h_1 = sensación producida por I_1

h_2 = sensación producida por I_2

Debido a ello se ha creado una unidad relativa de intensidad que se define con respecto a la intensidad del sonido mínimo audible, en promedio, a 1.000 ciclos/segundo. La intensidad relativa de un sonido en decibelios está dada entonces por:

$$h \text{ (en decibelios)} = 10 \cdot \log (I/I_0)$$

donde

I_1 = intensidad del sonido considerado

(Watts/m²)

$I_0 = 10^{-12}$ Watts/m²

Del mismo modo se puede determinar la diferencia en decibelios entre dos sonidos cualquiera.

La intensidad relativa h en decibelios se puede asimismo calcular a partir de las relaciones en las presiones aplicadas (presiones acústicas). En este caso

$$h \text{ (en decibelios)} = 20 \log (P/P_0)$$

donde

P_1 = presión del sonido considerado (N/m²)

$P_0 = 2 \cdot 10^{-5}$ N/m²

Audiometría. Espectro audible

La audiometría consiste en la determinación de los umbrales de sensibilidad auditiva de un individuo para las distintas frecuencias (espectro audible). Para ello se considera un sonido como cero decibel cuando tiene la intensidad del mínimo audible para la mayoría de la población a 1000 c/s (10^{-12} Watt/m²)

Durante la prueba se determina el nivel mínimo audible expresado en decibelios, a las diferentes frecuencias. En el caso en el que una persona escuche sonidos de una intensidad menor que el de referencia se tendrán valores negativos.

El gráfico de los niveles de audibilidad se llama audiograma (fig. 6-31). Para realizarlo se utiliza un instrumento electrónico capaz de producir sonidos de distintas frecuencias con intensidades variables (audiómetro). El sonido es escuchado por el individuo por medio de un par de auriculares en una cámara acústica. Generalmente se realiza por separado la audiometría del oído derecho y del oído izquierdo.

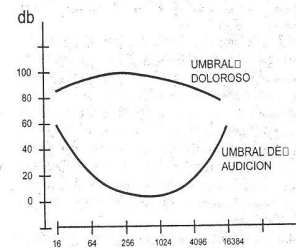


Fig. 6-31. Audiograma.

Mecánica de la audición. Cadena auditiva del oído. Estructura y función de las diferentes partes

Las estructuras del oído se pueden esquematizar como lo muestra la figura 6-32.

De la onda mecánica a la percepción del sonido: Génesis del potencial de acción en el nervio auditivo

El sonido, onda mecánica transmitida por vía aérea, hace vibrar la membrana timpánica. Este movimiento oscilatorio se transmite a la ventana oval por la cadena ósea situada en el oído medio. La palanca formada por los huesillos aumenta la fuerza del movimiento transmitido al tímpano en

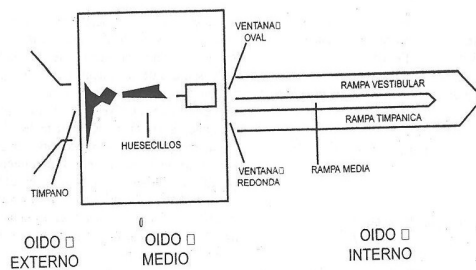


Fig. 6-32. Esquema de las estructuras que constituyen el oído.

un 30%. Como la superficie de la membrana timpánica es 22 veces más grande que la superficie de la ventana oval, la presión transmitida aumenta alrededor de 30 veces. La frecuencia de resonancia del sistema de los huesecillos es de alrededor de 1.200 c/s. Por la combinación de los efectos de resonancia en este sistema y en el canal auditivo la transmisión del sonido entre el aire y el oído interno es excelente entre 600 y 6.000 c/s. Para frecuencias mayores o menores la eficacia disminuye.

La vibración de la platina del estribo (último huesillo de la cadena) determina, a través de la membrana oval los movimientos del líquido perilinfático de la rampa vestibular.

El oído interno está formado por un conducto en caracol, la cóclea (fig. 6-33), dividido en tres secciones longitudinales: las rampas vestibular, media y timpánica. En uno de los extremos la rampa vestibular termina en la ventana oval, y la rampa timpánica en la ventana redonda. En el otro extremo del caracol las rampas vestibular y timpánica se comunican por el helicotrema.

Como ya dijimos la membrana oval está obturada por la platina del estribo. Cuando la presión llega a la ventana oval la onda "sube" por la rampa timpánica hasta el helicotrema y "baja" por la rampa vestibular hasta la ventana redonda. Esta última es una membrana elástica que se proyecta hacia la cavidad del oído medio.

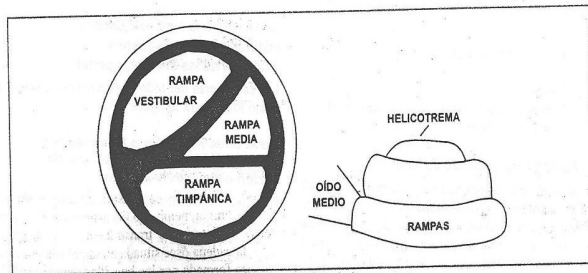


Fig. 6-33. El caracol. Vista en perspectiva.

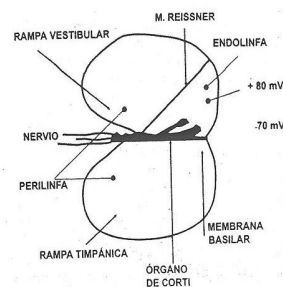


Fig. 6-34. Rampa vestibular y rampa timpánica, con su contenido linfático, y estructuras relacionadas.

La estructura sensible es el órgano de Corti, situado en la rampa media. Allí se encuentran las células epiteliales sensibles. Los movimientos del líquido perilinfático producen la vibración de la membrana basilar que sostiene a las células sensibles. Esta vibración determina la curvatura de las ciliias que poseen estas células. Esta vibración es generalizada en el caso de sonidos de baja frecuencia, siendo focalizada (es decir de máxima intensidad en un cierto punto de la membrana basilar) para frecuencias altas.

El movimiento de ondulación de las ciliias induce cambios periódicos en el potencial de membrana de las células receptoras. Este potencial variable estimula, por un mecanismo aún no completamente clarificado (¿transmisión eléctrica o química?), a las terminaciones nerviosas que rodean la base de las células ciliadas.

El potencial endococlear

El líquido contenido en la rampa media se denomina endolinfa y su composición difiere de la perilinfa que llena las rampas vestibular y timpánicas (fig. 6-34). La endolinfa tiene una concentración de potasio elevada y una baja concentración de sodio, lo que es exactamente lo contrario a lo que se observa en la perilinfa. Exis-

te una diferencia de potencial de 80 mV entre los dos líquidos, siendo positivo del lado de la rampa mediana. Esta diferencia de potencial juega un papel importante en el mecanismo de detección.

El análisis de frecuencia

El primer método utilizado por el sistema nervioso central para el análisis de la frecuencia del sonido se basa en la posición del sector de la membrana basilar que es más fuertemente estimulado. Este análisis "espacial" es un fenómeno muy complejo, ya que mientras que ciertas frecuencias producen estímulos muy localizados, otras activan amplios sectores de la cóclea.

El análisis de intensidad

Se basa por lo menos en tres mecanismos:

- 1) Cuando el sonido es más intenso las células ciliadas estimulan las terminaciones nerviosas con una frecuencia más elevada.
- 2) Al mismo tiempo el número de células excitadas aumenta.
- 3) Hay también una "suma en el espacio": el número de fibras que transmiten la información aumenta a su vez.

Conducción aérea y ósea

Cuando se explora la función auditiva se analiza la percepción del sonido por transmisión aérea (mecanismo ya descrito) y luego se determina la percepción del sonido por transmisión ósea: un sonido puede llegar a excitar al órgano de Corti al transmitirse por los huesos del cráneo. Es el ruido que se percibe, por ejemplo, al masticar un alimento duro y seco. Para explorar la conducción ósea se coloca un diapason vibrando apoyado en las apófisis mastoideas de cada lado y luego en el vértice de la cabeza. Finalmente se lo hará vibrar delante de cada oído. El paciente informará si oye más de un lado o del otro, si es mejor la audición ósea que aérea, etc.

Digamos aquí que una persona normal percibe sonidos a partir de una frecuencia de unos 16 c/s hasta un nivel superior de 26.000 c/s. El umbral mínimo se encuentra, como ya dijimos, a 1.000 c/s subiendo para frecuencias mayores o menores.

Ultrasonidos. Efectos biológicos y aplicaciones médicas

La utilización de los ultrasonidos como método exploratorio en la ecografía y en la ecografía Doppler será explicada más adelante. Analizaremos aquí la utilización de los ultrasonidos por su capacidad de liberar energía en los tejidos.

Se denomina ultra sonido a las vibraciones mecánicas propagadas en los medios elásticos que tienen una frecuencia mayor al límite audible (20.000 c/s). Los efectos biológicos de los ultrasonidos son proporcionales a la intensidad del mismo. El mecanismo general de acción es la producción de un tipo particular de lesión: la cavitación. Se produce una destrucción localizada de tejido con gran liberación de calor. En el caso de animales unicelulares los efectos pueden ser letales y por ello se han utilizado los ultrasonidos para esterilizar el agua. Sin embargo el método no es muy eficaz.

Los ultrasonidos se han utilizado en medicina para la aplicación de calor local. La efectividad de los ultrasonidos depende del tejido tratado, siendo máxima para el tejido óseo.

Los instrumentos utilizados consisten generalmente en un cristal piezoeléctrico, que al recibir una corriente vibra con una determinada frecuencia. Este aparato se aplica sobre la piel intercalando entre ella y el instrumento un medio líquido para la mejor transferencia energética. Los ultrasonidos se muestran efectivos en los síndromes dolorosos, basándose su efecto, probablemente, en la activación de la circulación local.

Una aplicación reciente y espectacular de los ultrasonidos es la destrucción de cálculos renales en el interior del uréter, sin necesidad de intervención quirúrgica. La disolución del cálculo se realiza bajo control radiográfico. La frecuencia de los ultrasonidos empleados es tal que su energía se transmite a la estructura calcárea sin hacerlo con los tejidos blandos circundantes.

Nucleónica biológica. Medicina nuclear. Diagnóstico por imágenes

7

LAS RADIACIONES IONIZANTES EN MEDICINA

Como su nombre lo indica las radiaciones ionizantes son agentes que, emitidos por distintas fuentes, son capaces de producir la ionización de la materia. Las radiaciones ionizantes son utilizadas con gran frecuencia en Medicina, ya sea con fines diagnósticos, terapéuticos o de investigación. Podemos resumir algunos de los usos en el siguiente cuadro:

a) Fines diagnósticos:*Sin generación de imágenes:*

- Determinaciones radioisotópicas "in vitro" (radioinmunoensayo).
- Determinaciones radioisotópicas "in vivo" (curva de captación de I^{131} , supervivencia eritrocitaria, determinación de la masa globular, estudios ferrocínéticos, etc.).

Con generación de imágenes:

- Radiología convencional y contrastada.
- Tomografía computarizada.
- Tomografía helicoidal.
- Centellografía.
- Gammagrafía plana.
- Gammagrafía rotatoria (SPECT).

- Tomografía por emisión de positrones (PET).

b) Fines terapéuticos:

- Dosis terapéuticas de I^{131} para el tratamiento del hipertiroidismo.
- Dosis terapéuticas de I^{131} para el tratamiento del carcinoma de tiroides.
- Dosis terapéuticas de Sr^{90} para el tratamiento del dolor.
- Radioterapia externa con fuentes de Co^{60} .
- Terapia con Rayos X.
- Terapia con partículas aceleradas (aceleradores circulares y lineales).

c) Investigación:

- Seguimiento de moléculas marcadas.
- Estudio de permeabilidad de las membranas.

En una primera parte, de este capítulo estudiaremos las propiedades de las radiaciones ionizantes. Trataremos de circunscribirnos a los conocimientos elementales necesarios para comprender los principios físicos que rigen la utilización de las mismas en las distintas técnicas médicas antes mencionadas. En la segunda parte, estudiaremos los principios físicos de las distintas técnicas del diagnóstico por imágenes que utilizan radiaciones ionizantes y no ionizantes.

◆ Cuadro 7-1. Tres ejemplos de elementos químicos

Elemento	Protones nucleares	Electrones orbitales
Carbono	6	6
Oxígeno	8	8
Nitrógeno	7	7

Estructura atómica

Recordemos que el átomo se halla formado por un núcleo, constituido por protones y neutrones, y una serie de electrones que giran a su alrededor. Los protones tienen carga neta positiva y los electrones tienen carga neta negativa.

Un **elemento químico** está caracterizado por un cierto número de protones en su núcleo. Este número coincide con el número de electrones orbitales en el átomo no-ionizado, y se denomina **número atómico (Z)** (cuadro 7-1).

Isótopos

Dado cierto elemento, el número de neutrones nucleares puede variar. Las variedades de un mismo elemento con diferente número de neutrones reciben el nombre de isótopos. Así, por ejemplo, los isótopos del carbono figuran en el cuadro 7-2.

El número total de partículas nucleares (protones + neutrones) recibe el nombre de **número másico (A)** (este número se escribe en el borde superior derecho del elemento). Dados el número atómico y el número másico de un elemento, tendremos caracterizado al isótopo correspondiente. Recordemos finalmente que los neutrones no tienen carga y que su masa, similar a la del protón, es unas mil veces mayor que la del electrón. Es

◆ Cuadro 7-2. Isótopos del carbono

Nombre	Protones	Neutrones	Total de partículas nucleares
Carbono	6	6	12
Carbono	6	7	13
Carbono	6	5	11
Carbono	6	8	14

por ello que la masa del átomo está dada, en la práctica por la suma de protones y neutrones.

Núclidos

Se llama **núclido** a una especie atómica definida o caracterizada por las propiedades de su núcleo, es decir por el número de partículas y el estado de energía. Se puede utilizar la palabra **núclido** como sinónimo de "núcleo atómico". Un núclido puede ser **estable** (su estructura no cambia en función del tiempo) o **inestable**. Los núclidos inestables se denominan **radionúclidos**. Actualmente se conocen más de 1500 núclidos diferentes, de los cuales aproximadamente 265 son formas estables de los elementos naturales, los restantes son inestables y se desintegran emitiendo radiaciones hasta transformarse en núclidos estables. De los núclidos inestables, alrededor de 65 se encuentran en la naturaleza y se denominan "naturales", el resto se producen en laboratorios y se denominan "artificiales".

La expresión utilizada para representar un núclido es ${}_Z^AX$, que representa el símbolo químico del elemento, en el ángulo superior izquierdo se coloca la letra A que representa el número másico y en el ángulo inferior izquierdo o derecho la letra Z que representa el número atómico. En forma general:

$${}_Z^AH^A, \text{ por ejemplo: } {}_6^{12}C^{12}$$

Energía de las órbitas electrónicas

Las órbitas en que se hallan distribuidos los electrones orbitales representan distintos niveles de energía, identificados por las letras K, L, M, etc., desde el núcleo a la periferia. Los electrones de la órbita más externa se llaman "de valencia" y determinan la afinidad química del elemento.

Uno de los postulados del denominado modelo de Rutherford-Bohr, cuyo análisis escapa a nuestros objetivos, plantea que un electrón no gana ni pierde energía si permanece en una órbita dada. Cada órbita posee un "nivel energético característico", que aumenta a medida que aumenta la distancia al núcleo. Sin embargo al acercarnos a la periferia la diferencia entre órbitas disminuye, como se ve en la figura 7-1.

Es por ello que la energía necesaria para hacer pasar a un electrón desde una órbita a otra es me-

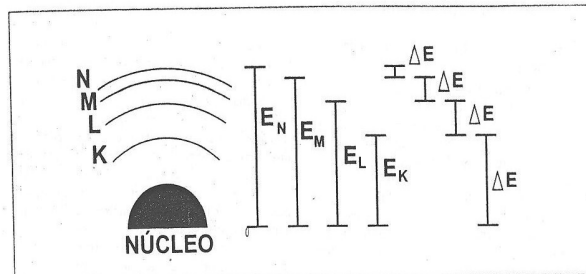


Fig. 7-1. Modelo atómico de Rutherford-Bohr. Esquema de las órbitas electrónicas.

nor en las capas periféricas y aumenta hacia la profundidad.

Cuando un electrón salta desde una órbita a otra más interna pasa a un nivel energético inferior. El "exceso de energía" es liberado en forma de una radiación electromagnética, característica del salto realizado. Si la energía liberada es mayor de 100 eV, la radiación recibe el nombre de rayos X. Si la energía es menor de 100 eV, tenemos rayos ultravioletas, visibles o infrarrojos, de acuerdo a la magnitud del salto.

Unidades de masa y energía

Los protones y neutrones tienen masas del orden de 10^{-27} kg, razón por la cual ha sido conveniente definir otra unidad, llamada **unidad de masa atómica (UMA)**. La misma es la doceava parte de la masa del carbono de número másico 12.

$1 \text{ UMA} = 1,66 \cdot 10^{-24} \text{ g}$. Las masas de las principales partículas, expresadas en UMA son: **protón** = 1,00727; **neutrón** = 1,00866; **electrón** = 0,00055 UMA.

La unidad de energía más utilizada a nivel atómico es el **electronvolt (eV)**. Un eV es la energía que adquiere un electrón al ser sometido a una diferencia de potencial de 1 volt. Se utilizan también sus múltiplos, como el **kiloelectronvolt (KeV=10³ eV)** y el **megaelectronvolt (MeV=10⁶ eV)**.

Recordemos que en electricidad definimos la diferencia de potencial (V) como el trabajo (L) o

la energía necesaria para transportar una unidad de carga (q).

Luego:

$$V = \frac{L}{q} \text{ y } L = V \cdot q$$

Esta simple deducción explica que podamos expresar a la energía como el producto de una diferencia de potencial por una carga.

Equivalencia entre masa y energía

Una de las consecuencias más importantes de la teoría de la relatividad es la equivalencia que se establece entre la masa (m) y la energía (E). La relación postulada por Einstein es:

$$E = m \cdot c^2$$

donde c es la velocidad de la luz ($3 \cdot 10^{10} \text{ cm.s}^{-1}$). A partir de esta relación anterior es posible demostrar que:

$$1 \text{ UMA} = 931 \text{ MeV}$$

Esta igualdad se conoce como equivalente masa-energético.

Concepto de radiactividad

Ya se explicó antes el concepto de **isótopo**. Entre las diferentes variedades isotópicas correspon-

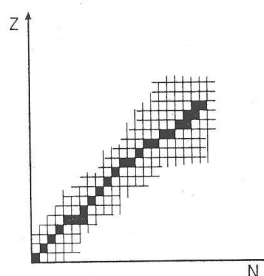


Fig. 7-2. Relación entre Z y el número de neutrones para los distintos elementos.

dientes a un elemento dado existe generalmente una que es la más frecuentemente encontrada en la naturaleza. En el caso del carbono, se trata del carbono 12. Los isótopos de un elemento se pueden clasificar en **isótopos estables** y en **isótopos inestables o radiactivos**. En estos últimos la estructura del núcleo es de naturaleza tal que tiende a modificarse espontáneamente, con liberación de materia o energía, fenómeno genéricamente conocido como radiación.

Siguiendo con el ejemplo del carbono tendremos entonces:

Carbono 12 (C^{12}): 6 protones + 6 neutrones. Estable.

Muy abundante en la naturaleza.

Carbono 13 (C^{13}): 6 protones + 7 neutrones. Estable.

Poco difundido en la naturaleza.

Carbono 14 (C^{14}): 6 protones + 8 neutrones. Inestable o radiactivo.

Los **isótopos radiactivos** pueden clasificarse en **naturales** y **artificiales**. Los primeros se encuentran en la naturaleza mientras que los segundos son producidos artificialmente por el hombre.

Tabla de núclidos

En la tabla los núclidos están ordenados, de acuerdo a su Z y a su N. La figura 7-2 muestra la relación entre el número atómico y el número de neutrones para los diferentes elementos (cada ca-

silla corresponde a un núclido, indicando las casillas llenas a las variedades más estables). Para los más livianos la relación de estabilidad es cercana a 1 (1 neutrón para cada protón) pero que a medida que aumenta Z el número de neutrones en los núclidos estables tiende a aumentar. Alrededor de la línea de estabilidad se agrupan los núclidos más abundantes en la naturaleza. Cada columna vertical representa a los isótopos de un elemento dado (igual Z y distinto N). Cuanto más alejado de la relación de estabilidad, más probable es que un isótopo sea radiactivo. En el caso de isótopos inestables se pueden hallar en la tabla diversos datos. Tales como el tipo de partícula o radiación emitida, la energía de las mismas, etc. En general, salvo muy pocas excepciones, los núclidos con un Z mayor de 82, son radiactivos.

Concepto de actividad - tiempo medio radiactivo

Supongamos que tenemos un número dado de átomos radiactivos. Esto significa que cada uno de ellos se halla en una situación inestable. En determinado momento esos átomos sufrirán un proceso que llamamos **desintegración radiactiva**, caracterizado por una profunda transformación de su estructura, asociada a la emisión de algún tipo de radiación.

El fenómeno de desintegración radiactiva ocurre al azar. O sea que no podemos prever el momento en que cada átomo va a desintegrarse. Pero si tenemos un gran número de ellos (como en general ocurre) observamos que **la fracción del total que se desintegra en la unidad de tiempo es constante, para un isótopo dado**.

Veamos un ejemplo. Si al comienzo tenemos 10.000.000 de átomos radiactivos y al cabo de una hora quedan 9.000.000, esto implica que el 10% de los átomos se ha desintegrado. Si esperamos otra hora veremos que el número de átomos radiactivos presentes al inicio ha caído nuevamente un 10%, para pasar a ser de 8.100.000.

Podemos ahora dar algunas definiciones:

1) Llamamos **desintegración** al proceso que sufre un átomo al emitir radiación lo que transforma profundamente su estructura.

2) Llamamos **fuerza radiactiva** a una cierta masa (un cierto número de átomos) de un isótopo radiactivo.

3) La **actividad** de una fuente es el número de desintegraciones nucleares (N) que se producen en la unidad de tiempo. Esta actividad es evidentemente proporcional al número de átomos radiactivos presentes y nada nos dice sobre el tipo de radiación emitida en cada desintegración.

La actividad disminuye siguiendo una función exponencial del tiempo. Esto implica que si la actividad de una fuente disminuye al 50 % en un cierto período, en tiempo similar se reducirá al 25 %, luego al 12,5 %, luego al 6,25 %, etc. El tiempo necesario para que una fuente disminuya su actividad a la mitad se llama **tiempo medio radiactivo** ($T^{1/2}$).

Como vimos en el capítulo 2, para las funciones exponenciales, en la figura 7-3 representamos el logaritmo de la actividad ($\log A$) en función del tiempo (t) obtenemos una línea recta.

Los isótopos radiactivos pueden ser de vida media muy variable. Hay algunos, como el arsénio 74 que reducen su actividad a la mitad en unos pocos minutos, mientras que otros, como el carbono 14, poseen un período medio de vida que dura varios años.

Ley de desintegración radiactiva

Lo arriba expresado sobre el carácter exponencial de la velocidad de desintegración se muestra más rigurosamente en la siguiente ecuación:

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

donde:

A_0 = actividad de una fuente a tiempo cero (t_0)

A_t = actividad que queda después de un tiempo t

λ = constante de desintegración radiactiva

e = base de los logaritmos neperianos

t = tiempo

La constante de desintegración radiactiva puede definirse como la probabilidad que tiene un átomo del radioisótopo considerado de desintegrarse en la unidad de tiempo. Su unidad es la inversa de un tiempo.

Hagamos ahora un pequeño ejercicio de deducción. Partimos de:

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Al cabo de un período medio de vida ($T^{1/2}$), la actividad inicial (A_0) se ha reducido a $A_0/2$. Podemos entonces escribir:

$$A_0 / 2 = A_0 \cdot e^{-\lambda T^{1/2}}$$

Pasando A_0 al primer término y simplificando:

$$A_0 / (2A_0) = e^{-\lambda T^{1/2}}$$

$$1/2 = e^{-\lambda T^{1/2}}$$

Aplicando logaritmos naturales a ambos términos tenemos:

$$\ln 1/2 = -\lambda \cdot T^{1/2} \cdot \ln e$$

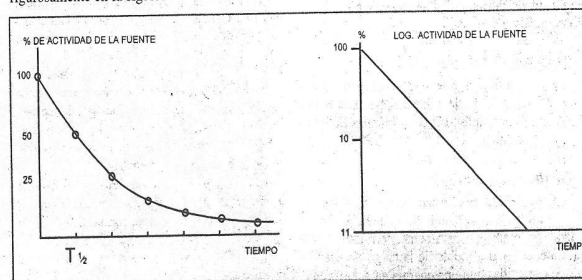


Fig. 7-3. Gráficos de A y de log A en función del tiempo.

(Recordemos que el logaritmo de una potencia es igual al exponente por el logaritmo de la base). Como el logaritmo natural de $1/2$ es $-0,693$ y el de e es igual a 1, tendremos:

$$-0,693 = -\lambda T^{1/2}$$

de donde es inmediato que:

$$T^{1/2} = 0,693 / \lambda$$

Es decir, que conociendo la constante de desintegración radiactiva es fácil calcular el $T^{1/2}$. Dijimos antes que si graficamos el logaritmo de la actividad de una fuente en función del tiempo, se obtiene una recta.

Unidades de actividad o desintegración.

Curie, Becquerel

La unidad de actividad clásicamente empleada es el Curie. Se dice que una fuente tiene 1 Curie de actividad cuando el número de desintegraciones es de $3,7 \cdot 10^{10}$ en un segundo. Actualmente tiende a generalizarse el uso del Becquerel, unidad perteneciente al sistema internacional de unidades (SI) en reemplazo del Curie:

$$1 \text{ Becquerel} = 1 \text{ desint./segundo}$$

Antes de continuar debemos repetir que la actividad de una fuente no nos dice nada sobre la naturaleza de la radiación emitida y sólo nos indica el número de desintegraciones que se producen en la unidad de tiempo.

Radiaciones

Al desintegrarse, un átomo radiactivo, puede emitir diferentes tipos de radiaciones. Las principales son las partículas **alfa**, las partículas **beta** y los rayos **gamma**.

Las partículas alfa (α)

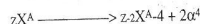
Cada partícula alfa está formada por 2 protones y por 2 neutrones; similar a un núcleo de helio. Son partículas cargadas positivamente, con una carga exactamente igual al doble de la carga del electrón. Son emitidas con una energía característica del elemento, es decir son monoenergéticas (entre

2 y 8 MeV). Penetran muy poco, pero tienen gran poder de ionización. Si se mide su capacidad de ionización en función del camino de recorrido se ve que "al final" se produce una pequeña elevación. Es justamente en esta última porción donde la ionización es alta. Al finalizar su recorrido, las partículas captan del medio dos electrones y se convierten en átomos de Helio.

Cuando un núcleo emite una partícula α pierde 4 unidades de masa, tal como se observa en el ejemplo siguiente:



En general, representaremos a la emisión como:



Los emisores alfa son poco utilizados en Medicina, ya que las partículas alfa son poco penetrantes y altamente peligrosas por su gran poder de ionización.

Partículas beta (β)

De acuerdo con su carga, las partículas β se pueden clasificar en partículas β negativas o negatrones y partículas β positivas o positrones.

En este tipo de desintegración, un neutrón dentro del núcleo se convierte en un protón, con la emisión de una partícula beta negativa y de un "antineutrino" ($\bar{n}$). No hay "negatrones" ni "antineutrinos" dentro del núcleo. Estos son creados en el momento del decaimiento a partir de un exceso de energía.

El antineutrino es una partícula que no tiene masa, ni carga ($Z=0$), raramente interactúa con la materia y por eso no tiene significancia biológica. Su existencia fue postulada para no violar la ley de la conservación de la energía, luego su existencia ha sido confirmada experimentalmente.

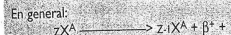
Cuando un núcleo emite una partícula β negativa pierde un neutrón y gana un protón, por lo tanto el número másico A permanece constante. Veamos un ejemplo:



Las partículas β negativas tienen la masa del electrón (0,00055 UMA). Por su carga eléctrica negativa, cuando son colocadas en un campo electromagnético, se desvían hacia el polo positivo. La energía con la que se emiten, no es homogénea sino forma un espectro del que en general se indica la energía máxima como energía característica de la emisión. Estas partículas son moderadamente penetrantes y ionizantes, ubicándose entre las partículas α y los rayos γ .

En el caso de la emisión de positrones un protón dentro del radionúcleo se convierte en neutrón, una partícula beta positiva que se emite y un neutrón (n). Los neutrinos y antineutrinos pueden ser considerados como partículas idénticas para nuestro propósito. Un positrón es un electrón con carga unitaria positiva en vez de negativa. Tiene la misma masa que el electrón periférico e interactúa con la materia de modo similar al mismo.

Cuando un núcleo emite una partícula β^+ pierde un protón y gana un neutrón, por lo tanto el número másico A permanece constante. Veamos un ejemplo:



En la emisión β^+ , al igual que en la β^- , la energía de las partículas emitidas varía desde 0 a un máximo ($E_{\text{máx}}$), esto se conoce como espectro de energía (fig. 7-4). Como una aproximación grosera, la energía promedio de la emisión (E), puede calcularse dividiendo la energía máxima por tres.

Las partículas β^+ son, al igual que las β^- , moderadamente ionizantes y penetrantes.

Rayos gamma (γ)

Un núcleo puede ser excitado por la absorción de energía, pasando a un estado conocido como **transición isomérica**. El decaimiento de un estado de excitación a otro de más baja energía o al estable (transición isomérica) se produce a través de alguno de estos dos procesos:

- 1) La emisión de fotones de alta energía (rayos γ).
- 2) El proceso de conversión interna.

Los rayos **gamma** son radiaciones electromagnéticas de alta energía ($> 100 \text{ eV}$), un rayo γ y un

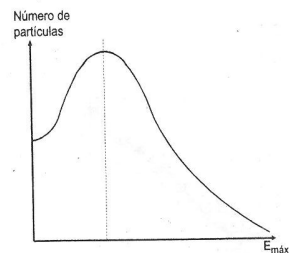


Fig. 7-4. Gráfico del número de partículas con $E_{\text{máx}}$ de emisión.

rayo X de la misma energía no pueden ser diferenciados, ya que interactúan con la materia de la misma forma. La única diferencia entre ambos es su origen: los rayos γ son nucleares, los rayos X son orbitales.

Los rayos γ son altamente penetrantes, pero escasamente ionizantes.

Cuando un núcleo emite un rayo gamma, no altera su número másico, sólo varía su estado energético.



X y X' son isómeros.

La energía de la radiación emitida puede calcularse, utilizando la ecuación de Planck:

$$E = h \cdot f$$

donde: E = energía; h = Constante de Planck ($6,6 \cdot 10^{-27} \text{ ergios.s}$); f = frecuencia de la radiación.

A veces, un núcleo excitado, en vez de emitir rayos γ se desintegra por un mecanismo alternativo, conocido como conversión interna.

Conversión interna

Durante este mecanismo de desexcitación, la energía es transferida desde el núcleo a un elec-

trón orbitario, generalmente de la órbita K. Este electrón escapa de su órbita y la vacante es ocupada por un electrón de una órbita de mayor energía. Durante este proceso se verifica la emisión de rayos X característicos (ver más adelante).

ESQUEMAS DE DESINTEGRACIÓN

Un átomo radiactivo al desintegrarse puede sufrir uno o varios de los procesos antes estudiados (emisión α , β y γ). Un esquema de desintegración es un gráfico que expone todas las etapas que sufre el átomo al desintegrarse hasta alcanzar la estabilidad. En estos esquemas, se indica:

a. La naturaleza de las radiaciones emitidas. El paso de uno a otro nivel de energía por emisión de diferentes tipos de radiaciones se esquematiza de la manera siguiente:

Una línea oblicua, entre dos niveles de energía indica:

- 1) hacia la izquierda pérdida de partículas positivas (emisión β^+ , α).
 - 2) hacia la derecha pérdida de partículas negativas (emisión β^-). Las líneas verticales indican transiciones isoméricas, como la emisión γ .
- Los estados excitados de un radionúclido se muestran con barras horizontales, ubicadas por arriba del estado menor de energía.
- b. La energía de las radiaciones emitidas.
 - c. Los pasos de la transformación.
 - d. El % de átomos que se desintegran.

El conocimiento del esquema de desintegración de un radionúclido es importante en Medicina nuclear para facilitar su medición, estimar la dosis de radiación que se libera en los tejidos y el efecto biológico que podría producir.

En la figura 7-5 se muestra, como ejemplo, el esquema de desintegración del cobalto 60.

Interacción de la radiación con la materia

Cuando una radiación atraviesa un medio interactúa con los átomos de ese medio, por diferentes mecanismos que llevan a ceder la energía que posee, al medio que atraviesa. Los mecanismos de interacción más comunes son:

- Interacción alfa-materia.
- Interacción beta-materia.
- Interacción gamma-materia.

Interacción α -materia

Cuando una partícula alfa pasa a través de una sustancia, interactúa con los electrones orbitales de los átomos que conforman esta última y pierde parte de su energía. La absorción de energía por parte de los electrones del medio da como resultado una ionización o en una excitación atómica.

Interacción β -materia

Bremsstrahlung o radiación de frenamiento. Una partícula β negativa que se aproxima al campo eléctrico de un núcleo atómico emite una radiación electromagnética. Esta radiación se conoce con el nombre de radiación de frenado o Bremsstrahlung.

Aniquilación de positrones. La aniquilación de positrones es un mecanismo de interacción que tiene lugar entre los electrones atómicos del medio y una radiación β^+ que lo atraviesa. Las partículas son "aniquiladas" y su masa se convierte en dos rayos γ de 0,511 MeV (511 KeV) que viajan en direcciones opuestas.

Interacción γ -materia

La energía (E) asociada a una radiación electromagnética está dada por:

$$E = h \cdot f$$

donde: h = constante de Planck y f = la frecuencia de la radiación.

La radiación electromagnética viaja en el vacío a una velocidad de 300.000 km/s. La velocidad (c) es el producto de la frecuencia (f) por la longitud de onda (λ).

Luego:

$$c = f \cdot \lambda$$

Por lo tanto, la energía de la radiación es:

$$E = h \cdot c / \lambda$$

La probabilidad de interacción y el modo de interacción de un rayo γ depende casi exclusivamente de su energía. Existen tres procesos básicos, a través de los cuales una radiación electromagnética interactúa con la materia perdiendo

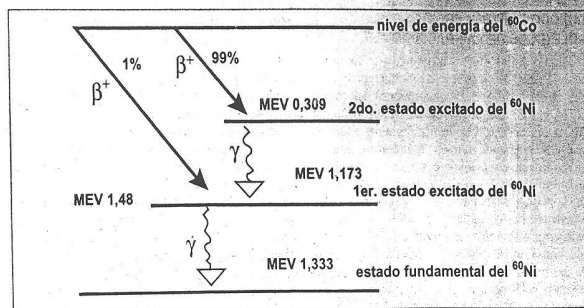


Fig. 7-5. Desintegración del cobalto 60.

energía: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la producción de pares de partículas o efecto de materialización.

Efecto fotoeléctrico

Cuando un fotón de energía inferior a los 100 KeV interactúa con un electrón orbital de un átomo presente en el medio que atraviesa, éste es eyectado con alta velocidad, desapareciendo el fotón incidente. El hueco es ocupado por un electrón más externo, produciéndose la emisión de rayos X característicos. La probabilidad de ocurrencia de este efecto depende también del número atómico de los átomos del medio, aumentando cuando éste lo hace.

Efecto Compton

Cuando la energía del fotón incidente es mayor de 100 KeV, hasta alcanzar incluso algunos MeV, el mecanismo de interacción predominante es el efecto Compton (fig. 7-6). En este mecanismo un fotón incidente de energía (E_i) interactúa con un electrón cuya energía de enlace es muy pequeña, en relación a la del fotón incidente. Como consecuencia de la colisión, el electrón es eyectado con una energía cinética (E_e), mientras que el fotón es desviado con energía menor (E_d) o sea con mayor longitud de onda. A diferencia del efecto fotoeléctrico, el fotón no es totalmente ab-

sorbido sino que cede parte de su energía. La energía se disipa en varias etapas o escalones, lo que amortigua el fenómeno.

Producción de pares de partículas o efecto de materialización

Cuando la energía del fotón incidente es mayor que 1,02 MeV, éste puede ser absorbido totalmente a través del mecanismo de formación de pares. En este caso el fotón, al pasar por la cercanía del campo eléctrico nuclear desaparece, apareciendo una partícula con carga positiva y una con carga negativa.

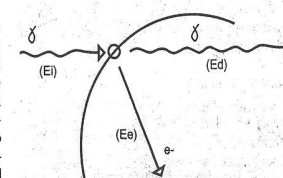


Fig. 7-6. Efecto Compton.

RADIODOSIMETRÍA. EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES

El estudio de los efectos biológicos de las radiaciones se desarrolló en forma prácticamente paralela al desarrollo del conocimiento sobre las radiaciones ionizantes. Apenas transcurrido un año de la construcción de los primeros aparatos de rayos X aparecieron en la literatura médica (1896) informaciones sobre sus efectos biológicos, al señalarse lesiones en personas que trabajaban con dichos aparatos. Las observaciones de los efectos de las radiaciones ionizantes fueron casi siempre obtenidas en circunstancias lamentables, como en las personas expuestas a las bombas atómicas, tales como las que explotaron en Nagasaki e Hiroshima; en la exposición crónica ocupacional de los trabajadores de las minas de material radiactivo, en los accidentes de las personas que trabajan con radiaciones en los centros atómicos y en pacientes que reciben radioterapia. Así como el incremento del uso de las aplicaciones de las radiaciones ionizantes ha generado el desarrollo de la Radiología y de la Medicina Nuclear, el mismo progreso trajo como consecuencia problemas de orden biológico y médico, debido a la acción nociva que, en ciertas dosis, producen las radiaciones ionizantes en los seres vivos. El estudio de los efectos de las radiaciones ionizantes en su aspecto científico general constituye el campo de la Radiobiología. El aspecto particular, aplicado a la Medicina, delimita el área llamada Radiofísica sanitaria.

Radiodosimetría

Se sabe que la radiación produce un número de efectos deletéreos en un sistema viviente. Uno de los factores que mayor influencia ejerce sobre la probabilidad de aparición de estos efectos es la dosis de radiación.

Concepto de Dosis

La radiación al interactuar con la materia, durante su recorrido a través de ella, le cede energía en forma parcial o total. Para evaluar la cantidad de energía que una radiación cede a la materia, se recurre a diversas magnitudes y unidades. La dosis es una medida de la energía absorbida por parte de un medio expuesto a una radiación determinada.

Dosis de exposición o dosis de irradiación

Esta forma de dosificación toma como referencia a la magnitud de la ionización producida en el aire por una radiación electromagnética (γ o X).

Su unidad es el **Roentgen (R)**. Podemos definir un Roentgen como la radiación X o γ cuya emisión corpuscular produce en 1 cm³ de aire, iones que transportan 1 unidad electrostática de carga (U.E.S(q)) de cada signo; en condiciones normales de presión y temperatura.

Actualmente, se suele utilizar la unidad correspondiente al Sistema Internacional de Medidas (SI) que es el Coulomb/kg, por eso se redefine el Roentgen como la radiación que produce ionización en el aire equivalente a $2,58 \cdot 10^{-4}$ Coulomb/kg de aire.

$$1 \text{ Coulomb/kg} = 3876 \text{ R}$$

Dosis de absorción

Se llama dosis de absorción al cociente entre la energía absorbida y la masa de la sustancia absorbente.

$$D = DE / Dm$$

donde D = dosis; DE = energía; Dm = masa

La unidad que se utiliza para cuantificar esta dosis es el RAD.

$$1 \text{ RAD} = 100 \text{ ergios/g}$$

En el SI (sistema internacional) el RAD es reemplazado por el Gray (Gy).

$$\text{Gy} = 100 \text{ rads; } 1 \text{ RAD} = 0.01 \text{ Gy.}$$

Dosis equivalente

La diferente ionización que producen las distintas radiaciones al atravesar un medio, hizo necesario definir una serie de parámetros, de los cuales el más importante es la "eficacia biológica relativa" (EBR), hoy denominada "factor de calidad" (Q).

Eficacia biológica relativa (EBR) o factor de calidad (Q)

El EBR es un factor que define la capacidad intrínseca de la radiación para producir un efecto

biológico mediante ionización. Básicamente se trata de un coeficiente que sirve para comparar dos tipos de radiaciones. Por ejemplo, los protones o los neutrones rápidos tienen un coeficiente EBR de 10 y las partículas alfa de 20, siendo de 1 para la radiación gamma.

Para tener cuenta de este factor se utiliza la dosis equivalente (H). El nombre de dosis equivalente se debe a que es igual a la dosis absorbida producida por una radiación cuyo EBR es uno.

$$H = D \cdot \text{EBR}$$

La unidad de dosis equivalente es el rem. El rem se define como la cantidad de radiación que produce el mismo efecto que un RAD.

$$1 \text{ rem} = 1 \text{ RAD} \cdot \text{EBR}$$

En el Sistema Internacional (SI) el rem ha sido reemplazado por el Sievert (Sv).

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$$

Dosimetría de fuentes externas

En principio, definiremos los conceptos de fuente externa y de fuente interna:

Fuente externa. Es aquella fuente radiactiva que está localizada fuera del organismo.

Fuente interna. Es aquella fuente radiactiva que está dentro del organismo.

Sin embargo, se pueden definir ambos conceptos más rigurosamente. Por lo tanto consideraremos que una fuente interna es todo aquel material radiactivo que se introduce en el organismo por diferentes vías, es metabolizado por él, en base a su comportamiento fisicoquímico o biológico, y se localiza más o menos uniformemente en una zona u órgano. Todo material radiactivo que no se ajuste a este concepto debe considerarse como una fuente externa. Por ejemplo, una semilla de Au¹⁹⁸ aplicada en el cráneo para irradiar un tumor cerebral es una fuente externa a pesar de encontrarse en el interior del organismo, ya que no será metabolizado por tratarse de un material radiactivo encapsulado. Un caso típico de fuente interna es el I¹³¹ administrado para estudiar o irra-

diar en forma terapéutica la glándula tiroides, que se acumula en ella por transporte activo.

Uno de los principales conceptos que es necesario conocer para el cálculo de dosis, en caso de fuentes externas es el de "flujo de radiación". El flujo de radiación es la dosis de absorción que corresponde al radioisótopo de la fuente por cada unidad de actividad, por unidad de tiempo de irradiación y por unidad de distancia de la fuente. Por ejemplo:

$$\text{Cr}^{51} = 0,02 \text{ RADS}/(\text{Ci.h.m}); \text{Co}^{60} = 1,35 \text{ RADS}/(\text{Ci.h.m})$$

El flujo de radiación depende fundamentalmente, para la misma actividad (1 Ci), del número de fotones o partículas emitidas en cada desintegración y de la energía en MeV asociada a la emisión. El flujo de radiación puede también expresarse en roentgen (dosis de exposición) por cada Curie de actividad, por hora de irradiación y a un metro de distancia de la fuente.

Relación dosis-distancia

Tal como hemos visto, si decimos que el flujo de radiación del Co⁶⁰ (cobalto 60) es de 13,5 r/(m.Ci.h.cm), indicamos que a 1 cm de una fuente de este radioisótopo que posee una actividad de 1 millicurie se reciben 13,5 roentgen en 1 hora.

La dosis recibida decrece con el cuadrado de la distancia, de manera que se cumple la relación:

$$\text{Dosis a distancia A/Dosis a distancia B} = (\text{distancia B}^2)/(\text{distancia A}^2)$$

Si en nuestro ejemplo queremos calcular la dosis recibida a 10 cm tenemos:

$$\text{Dosis a } 1 \text{ cm/dosis a } 10 \text{ cm} = 10^2/1^2$$

$$\text{Dosis a } 10 \text{ cm} = \text{Dosis a } 1 \text{ cm} \times 1/100$$

La dosis recibida a 10 centímetros es 100 veces menor, es decir 0,135 roentgen/hora.

Dosimetría de fuentes internas

La dosimetría de fuentes internas, corresponde al cálculo de dosis para un elemento que puede ingresar al organismo ya sea por vía pulmonar, bu-

cal, transdérmica o parental. Este ingreso puede ser no deseado (accidental o motivado por un conflicto bélico). También puede deberse a una intención diagnóstica o terapéutica. La estimación de la dosis absorbida por cada órgano o tejido en estos casos constituye la dosimetría de fuentes internas. La distribución de la dosis en el cuerpo ante el ingreso de un elemento radiactivo en el mismo dependerá de:

- 1) La naturaleza química del elemento. Esto determina que, por ejemplo, se concentre más o menos en ciertos órganos. Así el ^{131}I se concentrará fuertemente en el tiroides mientras que el Ca^{45} lo hará fundamentalmente en el hueso.
- 2) Del tipo de radiación emitida. Así la radiación α se disipa en un pequeño trayecto cercano al punto de emisión, la β se difunde más y la γ sigue leyes similares a las estudiadas en la dosimetría de fuentes externas.
- 3) Del tiempo medio de vida del isótopo considerado. No es lo mismo una contaminación con Na^{24} , cuyo período medio de vida es de algunas horas, que con Na^{22} , isótopo en el que el $T^{1/2}$ se mide en años.
- 4) Del tiempo medio de vida biológico del elemento considerado. No es lo mismo una contaminación con Na radiactivo, un elemento rápidamente intercambiable, que con Ca radiactivo, ya que este último se deposita en hueso y permanece allí largo tiempo. De la combinación de estos dos últimos elementos (tiempo medio radiactivo y tiempo medio biológico) surge el concepto de tiempo medio efectivo, que estudiaremos más adelante.

Tiempo medio biológico ($T^{1/2B}$)

El $T^{1/2B}$ es el tiempo durante el cual es eliminado del organismo la mitad del material radiactivo administrado. La eliminación del material radiactivo sigue una ley exponencial, cuya constante de velocidad de eliminación biológica es λ_b . La actividad del radionúclido presente en un órgano, al cabo de un tiempo t será:

$$A_t = A_0 \cdot e^{-(\lambda_b)t} \cdot e^{-(\lambda_e)t}$$

$$A_t = A_0 \cdot e^{-(\lambda + \lambda_b)t}$$

$\lambda + \lambda_b$ se conoce como constante de decaimiento efectivo y se simboliza como λ_e .

$$A_t = A_0 \cdot e^{-(\lambda_e)t}$$

El tiempo medio biológico ($T^{1/2B}$) puede calcularse con facilidad utilizando la fórmula:

$$T^{1/2B} = 0,693 / \lambda_b$$

Tiempo medio efectivo ($T^{1/2E}$)

El tiempo medio efectivo para la eliminación de un radionúclido en un órgano en particular, es el tiempo transcurrido para que la actividad máxima de ese radionúclido en el órgano decrezca a la mitad. El $T^{1/2E}$ se calcula a partir del tiempo medio radiactivo $T^{1/2R}$ y del $T^{1/2B}$:

$$T^{1/2E} = \frac{0,693}{\lambda_e} ; T^{1/2R} = \frac{0,693}{\lambda}$$

$$T^{1/2B} = \frac{0,693}{\lambda_b}$$

$$\lambda_e = \lambda + \lambda_b$$

$$\frac{\lambda_e}{0,693} = \frac{\lambda}{0,693} + \frac{\lambda_b}{0,693}$$

$$\frac{1}{T^{1/2E}} = \frac{1}{T^{1/2R}} + \frac{1}{T^{1/2B}}$$

$$\frac{1}{T^{1/2E}} = \frac{T^{1/2B} + T^{1/2R}}{T^{1/2R} \cdot T^{1/2B}}$$

$$\frac{1}{T^{1/2E}} = \frac{T^{1/2R} \cdot T^{1/2B}}{T^{1/2R} + T^{1/2B}}$$

Dosis máximas permisibles

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) ha establecido límites para personas que se exponen a la radiación por razones de trabajo, como así también para el público en general. Estos límites anuales de dosis no deben sobrepasarse y tienen como objeto conseguir que las personas expuestas no estén sujetas a un ries-

go inaceptable o a la probabilidad de daños somáticos o genéticos. El límite se fijó, para una dosis en todo el cuerpo, en 5 REM/año. Este nivel para el público en general se reduce 10 veces, es decir a 0,5 REM/año. En el caso de personal especializado se pueden fijar dosis diferenciadas tolerables en diferentes sectores corporales.

El hombre al igual que otros animales está expuesto a radiaciones ionizantes de fuentes naturales, que pueden agruparse en tres grandes tipos de acuerdo al origen:

- 1) Radiación cósmica proveniente del sol y del espacio exterior.
- 2) Radionúclidos cosmogénicos, principalmente el carbono 14 producido por la interacción de los rayos cósmicos con los átomos de la atmósfera.
- 3) Radionúclidos naturales que han existido en la naturaleza desde la formación de la tierra, por ejemplo el K-40, la serie del uranio y la serie del torio.

La radiación natural llega en forma uniforme a toda la población y es, en el litoral argentino, de 0,1 REM/año (20% de la dosis permitida para la población en general).

Debemos decir aquí que hay un cierto efecto acumulativo en los efectos de la radiactividad. Es por ello que la dosis máxima permisible por día para un trabajador expuesto a las radiaciones es de 0,1 REM. Pero no puede recibir esta dosis todos los días (lo que lo llevaría a 36 REM/año).

Esta limitación está relacionada con los efectos genéticos de las radiaciones. Los mismos están generados por los efectos directos sobre el ADN a nivel de las gónadas. Existe una cierta posibilidad de que el daño molecular se traduzca en una mutación y desde este punto de vista no existiría umbral para el efecto nocivo ya que es suficiente una sola irradiación para producir daño. El aumento en el número de irradiaciones solamente aumenta la probabilidad de que ese daño ocurra. Es por ello que deben extremarse las precauciones en personas en período reproductivo y en la exposición de las zonas gonadales.

El concepto de ausencia de umbral no está sin embargo totalmente claro. Se sabe actualmente que existe, a nivel molecular, una cierta capacidad para reparar la estructura genética dañada. Si

bien es difícil evaluar experimentalmente esta capacidad, la misma limitaría el daño, que aparecería cuando la posibilidad de reparación es desbordada.

La posibilidad de alteraciones inducidas por la radiación a nivel genético puede traducirse en dos consecuencias graves:

- 1) Transmisión de mutaciones desfavorables en la descendencia.
- 2) Desarrollo de cáncer.

Los elementos en que se basan estas afirmaciones son, en el caso del hombre, fundamentalmente de tipo estadístico: En los grupos de personas expuestas a las radiaciones se observa un aumento significativo de la incidencia de cáncer y de transmisión de malformaciones. Esto es tanto más significativo cuanto mayor fue la exposición. Tanto es así que hasta hace pocos años la incidencia de leucemia en los radiólogos era 10 veces más alta que en la población en general. El desarrollo de nuevos equipos y la toma de conciencia sobre las medidas precautorias necesarias han reducido sensiblemente esta proporción.

Es interesante destacar aquí que la fuente más importante de irradiación en la población en general son los exámenes radiológicos. Las dosis recibidas en una serie de exámenes que se realizan con frecuencia son:

Placa de tórax: 0,1 REM

Colecistografía biliar: 6,0 REM

Radioscopia "al acecho" del colon: 30,0 REM

Como se ve las dosis recibidas en ciertos estudios distan de ser despreciables. Es por esto que la tendencia actual es a disminuir al mínimo posible los exámenes radiológicos, especialmente en:

- Personas jóvenes
- Mujeres embarazadas, sobre todo en los 2 primeros meses del embarazo
- Exámenes en zonas cercanas a las gónadas

En el cuadro 7-3 resumimos las dosis máximas permisibles para personas que por su trabajo están expuestas a radiaciones y para la población en general.

Cuadro 7-3. Dosis máxima de radiación permisibles por exposición laboral

Área expuesta	Trabajadores		Población	
	Dosis trimestral REM	Dosis anual REM	Dosis trimestral REM	Dosis anual REM
Cuerpo entero, cabeza, tronco, órganos hematopoyéticos, gónadas, cristalino	3	5	0,3	0,5
Piel, tiroides	10	30	1	3
Manos, antebrazos, pies, tobillos	25	75	2,5	7,5
Otros órganos	5	15	0,5	1,5

La dosis acumulada total en REM, recibida por una persona que trabaja con radiaciones, no debe exceder de:

$$5(N - 18)$$

donde

N = edad del trabajador en años,
18 = constante que representa 18 años, por debajo de los 18 años una persona no debe ser expuesta a radiaciones.

5 = dosis máxima anual para trabajadores expuestos expresada en REM.

En el año 1991 la ICRP corrigió el valor correspondiente a la dosis máxima permisible anual de 5 REM a 2 REM (20 mSv), por lo tanto la dosis acumulada debe calcularse utilizando el coeficiente 2 en reemplazo del 5.

Para el estudio de los efectos biológicos es conveniente separar los efectos producidos por dosis altas de los efectos producidos por dosis bajas de exposición.

Los efectos producidos por dosis altas están bien documentados, el documento más importante es el realizado sobre los sobrevivientes y descendientes de los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki o en personas que han sufrido accidentes nucleares.

Los efectos producidos por dosis bajas son poco y peor conocidos, su estudio tiene un enorme interés por las consecuencias de la radiación sobre el público o sobre el personal expuesto por razones laborales.

Dentro de los efectos biológicos, denominaremos efectos estocásticos a aquellos cuya probabilidad de ocurrencia depende de la dosis,

pudiendo aparecer incluso a dosis muy bajas. Son básicamente dos: los efectos cancerígenos y los efectos genéticos. Para ambos no existe dosis umbral y son siempre graves una vez aparecidos.

Denominaremos efectos no estocásticos o somáticos ciertos a los que pueden relacionarse con certeza a la radiación recibida, éstos tienen dosis umbral, por debajo de la cual no pueden registrarse, por ejemplo la alopecia posradiación, la dermatitis radiogénica, la esterilidad, etcétera.

Mecanismos de acción biológica de las radiaciones

Las acción a nivel biológico de las radiaciones surgen de los mecanismos de interacción antes descriptos. La ionización y la ruptura de uniones químicas a nivel molecular. En el primero, llamado efecto directo, la molécula recibe directamente el impacto de la radiación. Este tiene lugar predominantemente sobre las moléculas proteicas grandes y sobre el agua celular (radiólisis) formándose: H_2O^+ y O^- .

En el segundo, llamado efecto indirecto, las radiaciones colisionan con las moléculas de agua del organismo y las ionizan, rompiendo el enlace del par de electrones. Estos iones poseen a su vez gran reactividad para con otras moléculas por lo que el efecto de la radiación se multiplica. Si los fragmentos reactivos al difundir reaccionan con otras moléculas, como el ADN, los daños serán prácticamente los mismos que el caso del impacto directo.

Experiencias efectuadas con radiaciones en proteínas de PM conocido han demostrado que

las mismas se disocian en fragmentos y no vuelven a unirse. La rotura de la cadena principal llevará a un cambio en el PM, a un cambio en la viscosidad y a una modificación de la actividad biológica de la molécula.

La radiación altera la viscosidad del ADN. Se ha comprobado que la disminución de la viscosidad es provocada por los radicales OH libres que oxidan la cadena principal en las uniones pento-safosfato produciendo su rotura, también destruyen las bases pirimídicas y púricas por acción indirecta. Por acción directa las radiaciones rompen la cadena principal del ADN y los restos pueden combinarse con cadenas vecinas formándose enlaces transversales que alteran la secuencia nucleotídica del código genético. Estos daños provocan un enrollamiento molecular, haciendo que la molécula ocupe un espacio más pequeño.

Las radiaciones más penetrantes (gamma y electrones) tienen baja transferencia lineal de energía (TLE) o sea que pierden su energía en una gran distancia y por lo tanto producen una baja concentración de iones.

Las radiaciones de menos penetración (alfa, protones) tienen alta transferencia lineal de energía TLE, o sea pierden su energía en un pequeño recorrido y producen una alta concentración de iones en los tejidos. Por lo tanto la radiación de alta TLE es más nociva para los tejidos que la de baja TLE.

La radiosensibilidad. Efecto de la irradiación a nivel celular

La denominada ley de radiosensibilidad, también llamada ley de Bergognie y Tribondeau, en honor a dos científicos franceses que en 1906 reconocieron los factores que influyen en la misma, establece que la sensibilidad de un tejido a la irradiación es directamente proporcional a su capacidad reproductiva e inversamente proporcional a su grado de diferenciación.

Los efectos a nivel molecular de las radiaciones ionizantes se traducen, a nivel celular, en una serie de cambios cuya aparición depende generalmente de la dosis recibida:

1. Muerte celular

- a) Inmediata
- b) Tras un período de latencia

2. Detención de la división celular

3) Alteraciones en la síntesis del ADN con mitosis anormales, desigual distribución de cromosomas, etc.

4) Establecimiento de una "mutación viable". Esto implica una alteración genética que no impide el establecimiento de una "línea celular" estable.

5) Cancerización. En este caso se produce una "desdiferenciación" celular con mitosis sucesivas lo que lleva al desarrollo de una línea celular "inmortal" que implica el carácter invasivo del desarrollo canceroso.

Las partes de la célula más sensibles a la radiación son el núcleo celular y en menor grado el citoplasma. Los diferentes tejidos biológicos presentan diferentes grados de radiosensibilidad y entre los factores que la influyen uno de los principales es la cantidad de células en división. Esto se debe a que durante la mitosis la célula es especialmente sensible a la radiación. La radiosensibilidad es mayor cuando las células están por entrar en mitosis (período G1), intermedia durante el período de duplicación del ADN (período S) y menor durante el período G2 (o sea el comprendido entre el final de la mitosis y el de la síntesis de ADN).

La radiosensibilidad celular se puede dividir en cinco niveles, en orden decreciente:

- 1) Tejido hematopoyético, epitelios gonadales e intestinales.
- 2) Epitelio faríngeo, esofágico, gástrico, ureteral, vertebral, de vejiga, cristalino.
- 3) Conectivo intersticial del sistema nervioso, vascular, óseo y cartilaginoso de crecimiento.
- 4) Cartilago maduro, riñón, pulmón, páncreas, glándulas serosas y endocrinas.
- 5) Músculo y neuronas.

Uno de los primeros órganos afectados son los hematopoyéticos. Se observan así alteraciones en la sangre periférica ya entre 50 y 100 REM recibidos en dosis única. Tras una leucocitosis inicial se pasa a la leucopenia seguida por anemia en 2 ó 3 semanas más tarde. Paralelamente se observan lesiones medulares, especialmente en las células jóvenes.

Las gónadas son muy sensibles a la irradiación y con una dosis de 600 a 800 REM a este nivel se produce esterilidad total. También se inducen mutaciones, habiéndose establecido que entre 10 y 100 REM se duplican el número de mutaciones en el hombre.

En el intestino, órgano muy sensible, las alteraciones se traducen en uno de los cuadros típicos asociados al síndrome de radiación: la diarrea.

En la piel se producen radiodermitis, lesión clásica en individuos expuestos a radioterapias localizadas. Estas pueden ser de primero, segundo o tercer grado, según su severidad.

Enfermedad por radiación

El carácter de la enfermedad por radiación es muy diferente si se trata de una dosis única de una cierta magnitud y que afecta a todo el cuerpo o si se trata de una irradiación más leve pero prolongada. También es importante saber si la misma es continua o intermitente y si ha afectado particularmente a una cierta zona del cuerpo. Tras la desgraciada experiencia asociada a las explosiones de Nagasaki e Hiroshima, se ha acumulado gran cantidad de información, hasta llegar a los recientes accidentes de Three Miles Island y Chernobyl. Pero de manera menos espectacular se ha visto, por ejemplo, que el personal que participó en los primeros años de los ensayos nucleares en los países desarrollados mostraron una incidencia de cáncer muy superior en la población en general. En el caso de una dosis única en todo el cuerpo de radiación X o gamma podemos resumir el cuadro de la manera siguiente:

- 0-25 REM: efectos no detectables inmediatos. Dificiles de evaluar a largo plazo.
- 50 REM: efectos hematológicos leves. Posibles efectos tardíos.
- 100 REM: marcados cambios hematológicos. Posibilidad de náuseas y vómitos. Reducción de la expectativa de vida.
- 200 REM: cuadro gastrointestinal importante, además de hematológico. Caída del cabello. Debilidad, fiebre y muerte de 10 a 20 % de los individuos.
- 400 REM: el cuadro se declara ya a las pocas horas. La mortalidad llega al 50%. Todos los síntomas son más rápidos y graves con hemorragias pulmonares y digestivas.

• 600 REM: cuadro muy grave que se declara en 1-2 horas. Corto período de latencia y luego evolución que lleva a la muerte en casi todos los casos.

Dosis letal 50 (DL 50): es la dosis que provoca la muerte del 50 % de los individuos expuestos (aproximadamente 400 REM).

Dosis letal (DL): Es la dosis que provoca la muerte de todos los individuos expuestos (aproximadamente 600 REM).

Dosis locales de 200 REM pueden provocar opacidad del cristalino seguida de formación de cataratas.

Órgano crítico. Órgano sensible

Llamamos órgano crítico al que recibe la mayor dosis total de radiación en una dosimetría interna. El órgano crítico no coincide necesariamente con el órgano más sensible ya que este último puede mostrar los máximos efectos habiendo recibido una dosis relativamente baja.

DETECTORES DE RADIATIVIDAD. APLICACIONES DE LOS RADIOISÓTOPOS A LA MEDICINA

Las radiaciones emitidas por los diferentes radioisótopos pueden ser detectadas y medidas utilizando un gran número de instrumentos.

La detección de la radiactividad se basa en las propiedades de las radiaciones ya mencionadas. Por ello podemos agrupar a los principales detectores en grupos, de acuerdo a su principio básico de funcionamiento.

Los tres grupos más importantes son:

- 1) Detectores basados en la impresión de placas fotográficas.
- 2) Detectores basados en la ionización de un gas.
- 3) Detectores basados en el "fenómeno de centelleo".

Detectores basados en la impresión de placas fotográficas

Las radiaciones ionizantes, fundamentalmente los rayos X y γ , tienen la propiedad de ennegrecer un film fotográfico. El grado de ennegrecimiento

del film es proporcional a la dosis de radiación recibida.

Se utiliza este método en los denominados films monitores con los que se provee al personal que opera con material radiactivo.

El personal expuesto a radiaciones utiliza estos films, llamados dosímetros fotográficos, que son pequeñas placas radiográficas (2,2 cm) recubiertas en diferentes zonas por materiales de distinta capacidad de absorción (plomo, cobre, aluminio, papel oscuro). El operador los porta permanentemente durante su trabajo, ya sea en la zona del pecho o cerca de una de sus manos. Periódicamente se procede al revelado de la placa y su grado de ennegrecimiento permite calcular la dosis recibida.

Detectores basados en la ionización de un gas

Contador de Geiger-Muller

El contador de Geiger-Muller, es la variante más conocida de la cámara de ionización. Consta de un cilindro metálico al vacío, conteniendo un gas ionizable como el argón y dos electrodos. El principio de su funcionamiento es el siguiente: Los dos electrodos son sometidos a una diferencia de potencial, entre 400 y 1.500 Volts, lo más común es que un electrodo sea circular periférico positivo y el otro un vástago central negativo. En condiciones de "reposo" no pasa corriente por el sistema ya que el gas no es conductor. En uno de los extremos del tubo existe una "ventana" constituida por un material relativamente permeable a las radiaciones. La entrada de una radiación en el cilindro ioniza al gas que contiene. Este se transforma en conductor y el sistema de medida detecta el pasaje de una corriente. Cada vez que el gas se ioniza (es un fenómeno todo o nada) se registra una "cuenta" de actividad, en un escalímetro que está conectado al contador de Geiger-Muller. Al cabo de un cierto tiempo el gas pierde su estado ionizado y el sistema está listo para detectar una nueva radiación.

En general se expresa la actividad detectada a partir de una fuente por el número de "cuentas por minuto" registradas por el escalímetro. Cuando colocamos una fuente en las cercanías de un contador de Geiger-Muller sólo una parte de las

radiaciones emitidas, por razones geométricas, llega al detector. Además de las que entran sólo una parte se traduce necesariamente en una "cuenta", dada la existencia de un período refractario. Vemos entonces que si bien las cuentas por minuto registradas son proporcionales a la actividad de la fuente no podemos saber este dato si no conocemos la eficiencia del sistema, es decir la relación entre el número de desintegraciones y el número de cuentas por minuto detectadas.

El contador de Geiger-Muller es óptimo para detectar radiaciones β , aunque se lo utiliza para la detección de radiaciones X o γ . Dado que pueden fabricarse modelos portátiles livianos, es la base de los denominados "monitores de radiactividad".

Detectores basados en el fenómeno de centelleo

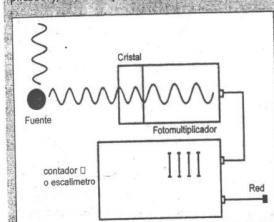
Contador de centelleo sólido

Se utiliza fundamentalmente para la detección de radiación γ . En este método dosimétrico se parte de un fenómeno producido por la radiación sobre algunos cristales denominado "Fenómeno de centelleo".

La primera etapa consiste en la transducción de la radiación incidente en otra de menor energía (menor de 100 eV). La energía cedida por la radiación al cristal, eleva el estado energético de algunos electrones, de esta manera se consigue en el cristal un estado metaestable de energía (excitación). El cristal a posteriori elimina esa energía como radiación electromagnética de longitud de onda cercana a la de la luz. Si se observa al cristal en la oscuridad se puede visualizar la llegada de las radiaciones como un "centelleo" luminoso. De allí el nombre del fenómeno que constituye la base de funcionamiento del sistema.

En el instrumento, esta radiación emitida por el cristal (lm), penetra a un cilindro metálico denominado tubo fotomultiplicador con una serie de electrodos; en la primera etapa incide sobre un fotocátodo donde se produce el efecto fotoeléctrico. El electrón emitido por el fotocátodo es acelerado hacia otro electrodo, denominado ánodo, donde desprende varios electrones. Este fenómeno se repite varias veces en el recorrido de tubo, (efecto multiplicador).

plificador), tal como podemos apreciar en la figura.



Finalmente, la lluvia de electrones es colectada por un electrodo fuertemente positivo denominado ánodo, por lo que esa radiación incidente sobre el cristal se transforma en una corriente que es detectada por un escalímetro como una "cuenta". Otra vez determinamos el número de "cuentas por minuto" que será proporcional a la actividad de la fuente o muestra (fuente de poca intensidad). Todo lo dicho con respecto a las "cuentas por minuto" en el caso del Geiger-Müller es también válido aquí.

Contador de centelleo líquido

El contador de centelleo líquido se utiliza fundamentalmente para detectar radiación β . El método permite detectar, con gran eficiencia, estas radiaciones. Se basa en reemplazar al cristal de centelleo por un líquido "centelleante" o fluorescente.

La muestra se mezcla con el líquido y las radiaciones al interactuar con las moléculas fluorescentes inducen la emisión de radiaciones de menos de 100 eV que son detectadas por un sistema que es, en el plano conceptual, similar al utilizado en el contador de centelleo sólido.

Los detectores, a excepción de los films monitores, requieren de un equipo electrónico auxiliar formado por una serie de unidades. Las unidades más importantes son:

1) Fuentes de alta tensión

Estas unidades suministran al detector la tensión necesaria para su funcionamiento. Las tensiones normalmente utilizadas varían entre 500 y 1500 Volts.

2) Amplificadores

El voltaje de las señales proporcionadas por los detectores es en general pequeño (algunos milivolts), es por ello que estas señales requieren ser amplificadas para que puedan ser registradas. La ganancia de los amplificadores, o sea la relación entre la altura del impulso a la entrada y a la salida oscila, según los tipos, entre 1 y 1000.

3) Preamplificadores

Esta etapa adapta la señal que sale del detector a las características del amplificador empleado.

4) Discriminadores

Luego que las señales han sido amplificadas, se coloca un discriminador para eliminar los impulsos que sean de una frecuencia inferior a una preestablecida. Todos los impulsos de altura superior a esta llegarán a la unidad de registro.

5) Escalímetro

Una vez que los impulsos han pasado por las unidades electrónicas, se registran en escalas que "cuentan" los impulsos.

Aplicaciones de los radioisótopos a la medicina. Aplicaciones diagnósticas. Radioinmunoensayo

El radioinmunoensayo (RIA) es un método de determinación cuantitativa de sustancias biológicas que posee una gran sensibilidad.

En un ensayo por RIA participan tres componentes básicos:

- 1) La molécula a cuantificar (S), presente en la muestra y que debe poseer la capacidad de unirse específicamente a otra, que llamaremos sustancia receptora (R).
- 2) Un estándar de la molécula a cuantificar, purificado y marcado con un trazador radiactivo (T).
- 3) La molécula receptora (R), en concentración inferior a T.

Si colocamos las tres moléculas arriba mencionadas en un tubo de ensayo (fig. 7-6), al llegar al equilibrio y tras un tiempo de incubación tendremos que: las moléculas S y T compiten para unirse a R por lo que la cantidad de complejo RT formado será tanto menor cuanto mayor sea la concentración de S en el tubo. Supongamos ahora que a una serie de tubos con cantidades iguales

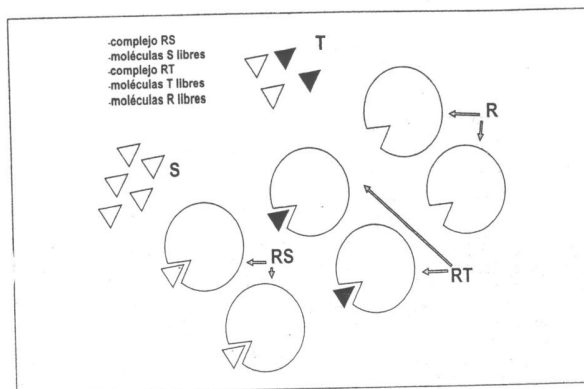


Fig. 7-6. Mecanismo del radioinmunoensayo.

de T y R se les añade cantidades conocidas y crecientes de S. Si al llegar al equilibrio disponemos de un método para separar RT de T, podremos determinar la actividad radiactiva de cada una de estas fracciones.

Podemos ahora, representar en un sistema de coordenadas la relación RT/T en función de la concentración de S en los distintos tubos (fig. 7-7). Esto constituye una curva de calibración (relación concentración-respuesta).

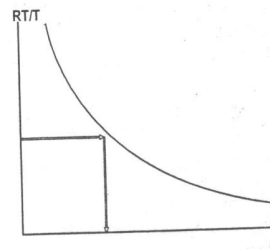


Fig. 7-7. RIA. Curva de calibración.

Como las cantidades de S agregadas eran conocidas hemos construido una curva patrón o estándar. Si simultáneamente a los tubos patrones se disponen tubos con R y T en iguales cantidades pero con cantidades de S desconocidas (presentes en la muestra cuya concentración se quiere determinar) podemos inferir por interpolación la cantidad de S (a partir de la relación RT/T).

El término RIA se utiliza debido a que la molécula receptora es un anticuerpo contra la sustancia a determinar y que para la medición se emplea un trazador radiactivo. La sustancia a cuantificar S actúa como antígeno, la molécula receptora R como anticuerpo y T es el antígeno marcado.

Son numerosas las sustancias que pueden cuantificarse por RIA: hormonas: T3, T4, TSH, FSH, LH, prolactina, etc. También se pueden determinar esteroides, vitaminas y muchas drogas.

Un paso fundamental en todo ensayo RIA es contar con un método capaz de separar al antígeno libre del unido al anticuerpo (para poder evaluar RT y T por separado).

Esto se puede lograr por dos métodos:

- 1) Precipitar el antígeno remanente libre con un segundo anticuerpo.

2) Precipitando en fase sólida a uno de los dos componentes a separar.

Luego de lograr la separación de la fracción libre y la unida se determina la radiactividad. Los equipos modernos realizan los cálculos en forma automática e informan directamente las concentraciones buscadas.

Estudios metabólicos

Antes de ver algunos ejemplos concretos debemos repasar lo estudiado anteriormente en el capítulo 2.

Para obtener información sobre el metabolismo de una molécula necesitamos conocer todos los aspectos de su tránsito por el organismo, lo que generalmente se conoce como cinética. Esta suele ser muy compleja pero frecuentemente puede ser asimilada a modelos matemáticos que permiten su estudio cuantitativo.

Definiremos como trazador radiactivo a una sustancia que introducida en el organismo muestra las siguientes propiedades:

- No afecta al sistema en el que se introduce.
- Posee idénticas características físico-químicas y biológicas que la sustancia no radiactiva que se pretende estudiar.
- Es fácilmente detectable por las características de su radiación.

Recordemos que cuando en un único compartimento estático y cerrado se introduce un trazador se produce su difusión hasta alcanzar una concentración homogénea. Si el trazador con una concentración C_1 en un volumen V_1 se agrega a un volumen V_2 , en esa condición se cumple que:

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot (V_1 + V_2)$$

donde C_2 es la concentración del trazador después de la dilución.

Si $V_2 \gg V_1$, podemos escribir que

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$$

de donde se deduce que conocidos C_1 y V_1 (concentración y volumen de la solución inyectada) y C_2 (concentración del trazador diluido cal-

culada a partir de una muestra tomada del compartimento), podemos calcular V_2 (volumen del compartimento). Esto ya fue definido como "principio de la dilución".

Los conceptos de vaciado y llenado de un compartimento se aplican totalmente al empleo de los radioisótopos como trazadores.

Curva de captación de ^{131}I

La curva de captación de ^{131}I es una exploración funcional de la glándula tiroidea que se realiza con una pequeña dosis (50 - 100 mCi) de ^{131}I , administrada por vía oral. Transcurridos determinados tiempos (en la práctica 1, 24 y 48 horas) se estima el porcentaje de ^{131}I acumulado en la glándula. La determinación es sumamente sencilla y se realiza colocando sobre el cuello del paciente un localizador externo (contador de centelleo) para medir la actividad, que se compara con la actividad de un estándar (fig. 7-8).

Para el estudio de la captación tiroidea pueden utilizarse distintos isótopos del yodo, el ^{131}I es el más frecuentemente utilizado en la Argentina: posee un $T_{1/2R}$ de 8,04 días y es un emisor mixto beta-gamma. De la radiación gamma emitida el 80% posee una energía de 0,36 MeV que es detectada con comodidad desde el exterior con un contador de centelleo.

La curva de captación correspondiente a una función tiroidea normal alcanza su máximo a las 24 horas, con valores comprendidos entre 25 y 35% (Argentina) para decrecer luego lentamente.

Otro trazador, que puede utilizarse para estudiar la captación es el $\text{Tc } 99\text{m}$ en la forma TcO_4^- , debido a que este anión es captado selectivamente por la glándula tiroidea. El $\text{Tc } 99\text{m}$ tiene algunas ventajas sobre el ^{131}I : su vida media es corta ($T_{1/2R} = 6 \text{ h}$), por lo que la irradiación que sufre el paciente es menor. La máxima captación se observa entre los 20 y 30 minutos posteriores a su administración por vía intravenosa.

Determinación de la supervivencia eritrocitaria con Cr^{51}

El mayor interés de esta prueba radica en el estudio de las anemias hemolíticas, siendo un método válido mientras no existan pérdidas de sangre o se efectúen transfusiones durante el tiempo que dura el estudio.

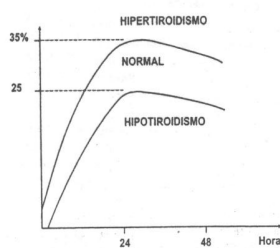


Fig. 7-8. Curva de captación de ^{131}I .

El marcador ideal para los hematíes es el Cr^{51} en su forma de cromato sódico. Cuando se incuban glóbulos rojos con cromato sódico hexavalente éste penetra a través de la membrana y se fija en la cadena β de la hemoglobina, reduciéndose al estado trivalente. La marcación obtenida perdura hasta la destrucción eritrocitaria, por los mecanismos de hemocateresis; sólo un pequeño porcentaje se eluye de los mismos.

El Cr^{51} tiene un $T_{1/2R}$ de 27 días y emite radiación gamma de 320 KeV.

Para realizar la prueba se utilizan glóbulos rojos del mismo paciente (autólogos) que una vez marcados se le reinyectan. A posteriori se toman muestras de sangre durante 3 a 4 semanas y se determina la actividad que se traslada a un papel semilogarítmico tal como se muestra en la figura 7-9.

En condiciones normales el tiempo transcurrido para que desaparezcan de la circulación el 50% de los glóbulos rojos marcados es de 25 a 30 días. En la anemia hemolítica la supervivencia eritrocitaria se encuentra notablemente disminuida.

Determinación del volumen sanguíneo (volemia) y de la masa globular

Esta técnica se basa en el principio de la dilución, que fue descripto anteriormente (capítulo 2). El conocimiento del volumen total de sangre tiene suma importancia en el campo de la Hematología, en el estudio de las poliglobulias, ya que per-

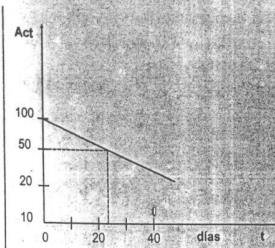


Fig. 7-9. Supervivencia de eritrocitos marcados.

mite diferenciar las verdaderas policitemias por exceso de producción globular de otras formas falsas por hemoconcentración.

Para su realización se extrae sangre al paciente y se marcan glóbulos rojos con Cr^{51} . Una parte de los hematíes marcados se reinyectan al paciente y otra se utiliza para preparar un estándar de volumen conocido. Luego se toma una muestra de sangre del paciente y otra del estándar y se determina su actividad utilizando un contador de centelleo. Conociendo la actividad de la muestra, la actividad del estándar y el volumen del estándar, se puede calcular el volumen sanguíneo total del paciente.

A partir del hematócrito se determina finalmente el volumen globular.

Dosis terapéuticas de ^{131}I

El ^{131}I puede ser utilizado en el tratamiento del hipertiroidismo resistente a la medicación habitual y del cáncer tiroideo como terapia complementaria a la cirugía. Las dosis administradas en estos casos son mucho mayores a las utilizadas en técnicas de diagnóstico pudiendo llegar hasta los 150 mCi. A estas altas dosis es importante la radiación β emitida por el ^{131}I , que es la responsable de la destrucción del tejido maligno.

Aceleradores de partículas

Son dispositivos utilizados para acelerar partículas que luego son utilizadas para:

- 1) Producir radioisótopos
- 2) Investigar la estructura atómica
- 3) Con fines terapéuticos

Los principales aceleradores de partículas son de dos tipos:

- a) Aceleradores circulares
- b) Aceleradores lineales

Aceleradores circulares (ciclotrón, betatrón, sincrotrón, sincro-ciclotrón)

Estos instrumentos pueden acelerar una partícula cargada en un campo magnético circular, perpendicular a su trayectoria. La energía adquirida por la partícula acelerada (lo más comúnmente electrones) es función, entre otras variables, del diámetro del acelerador. Se han así construido aceleradores de varios kilómetros de diámetro, como el que el CERN opera en la frontera franco-suiza. Se utiliza con fines de investigación.

El diseño original del betatrón pertenece al físico estadounidense D. W. Kerst de la Universidad de Illinois, quien construyó el primer modelo en el año 1940. Con él consiguió acelerar electrones a energías de 2,3 MeV, mientras que en otras unidades consiguió aceleraciones de hasta 340 KeV. El fundamento del funcionamiento de estos aceleradores es comparable al de un transformador: hay un circuito primario alimentado por corriente alterna y un circuito secundario al vacío en forma de disco llamado D, por donde los electrones pueden circular libremente. Para su funcionamiento se inyectan los electrones en la D, donde son acelerados por el campo magnético creado por el circuito primario. Adquieren una trayectoria circular en dos D similares enfrentadas y en cada órbita incrementan su energía progresivamente, hasta que por una modificación en el campo magnético se desvían hacia una ventana de salida o hacia un blanco de tungsteno donde transforman su energía en rayos gamma, de gran utilidad para terapéutica.

En Medicina se utilizan betatrónes de tamaño reducido, con los cuales se produce una radiación óptima para radioterapia. En el caso de la radiación X, la que procede del betatrón resulta ser de mayor energía que la obtenida en un tubo de rayos X.

Aceleradores lineales

El acelerador lineal conocido como LINAC (lineal accelerator), fue inventado por Widroe en 1928 y consiste esencialmente en un sistema capaz de acelerar electrones en línea recta, para luego permitir su salida o choque con un blanco para producir radiación electromagnética.

La parte esencial del instrumento es el "tubo acelerador", en uno de los extremos tiene un electrodo que inyecta electrones de unos 100 KeV, el tubo está dividido en secciones de diferente longitud cuya polaridad cambia de acuerdo a los impulsos recibidos de un magnetron. Los electrones son atraídos por la primera sección de polaridad positiva, luego la sección cambia de polaridad, repeliendo los electrones que son atraídos por la segunda sección de polaridad positiva, esto se repite a lo largo del tubo y se consigue que los electrones lleguen al final del mismo con una gran energía.

En la práctica, se construyen aceleradores desde 4 hasta 45 MeV, se utilizan casi exclusivamente para radiodiagnóstico, aunque existe una unidad de tomografía computarizada que posee un acelerador lineal como fuente de electrones para la producción de rayos X.

Un acelerador vertical de este tipo de unos 100 metros de alto es operado actualmente por la CNEA (Proyecto TANDAR).

Uso de las radiaciones con fines terapéuticos

El empleo de las radiaciones ionizantes en Medicina se basa, casi exclusivamente, en su poder destructor. La denominada radioterapia es empleada para destruir tejidos considerados nocivos, generalmente de naturaleza cancerosa. La radiación más comúnmente empleada es la X o γ , generada en diferentes dispositivos, siendo los más empleados el generador de rayos X y la bomba de cobalto. En este último caso se emplea una fuente de Co^{60} que emite, al desintegrarse, radiaciones de alta energía.

La liberación máxima se produce a una cierta profundidad, ya que la ionización comienza luego de cierta trayectoria. Este punto de transferencia máximo de la energía es tanto más profundo cuanto mayor es la energía de la radiación incidente. Es por esto que tiende a utilizarse en radio-

terapia radiaciones "duras" para disminuir el daño en la piel (radiodermatitis). Sin embargo, el problema al irradiar (para destruir) un tumor localizado profundamente es el daño producido en los tejidos circundantes. Éste puede disminuirse con una fuente giratoria, que emite en torno del paciente irradiado desde diferentes posiciones. Esto permite cierta focalización del daño en el tejido a destruir.

Terapia con rayos α

Como ya vimos la radiación alfa es muy ionizante pero poco penetrante. Es por ello que sólo puede ser utilizada para terapia superficial (cáncer de piel) o por implante (implantación de fuentes de radio en el cáncer de útero, por ejemplo).

Terapia con partículas aceleradas

La posibilidad de acelerar iones comunicándoles grandes energías ha aumentado las posibilidades de la terapia corpuscular. La aceleración permite que la partícula penetre profundamente habiéndose logrado alcances de hasta 25 cm (aceleradores de partículas).

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Es casi redundante mencionar la importancia que ha adquirido el diagnóstico por imágenes en la práctica diaria. Actualmente y merced a la utilización de diferentes técnicas, podemos visualizar los órganos y sus modificaciones estructurales, lo que difícilmente puede hacerse con los procedimientos convencionales.

Las ramas del diagnóstico por imágenes más importantes y de mayor difusión son la radiología, la tomografía computarizada, la gammagrafía, la ecografía y la resonancia magnética (RM).

Los diferentes métodos empleados para obtener una imagen tienen en esencia las mismas etapas: adquisición de datos, su procesamiento, y al final la visualización y registro. La principal diferencia entre los métodos radica en la etapa de adquisición de datos. Esta etapa está condicionada por el principio físico que rige cada método de detección y transducción de la señal estudiada.

Radiología

La naturaleza de los rayos X fue descubierta en 1895 por Wilhelm Conrad Roentgen.

Roentgen observó, mientras trabajaba con los denominados "tubos de Hittorf-Crookes", una nueva radiación capaz de atravesar el papel, la tela y la madera entre otros materiales. La denominó radiación X y el 22 de diciembre del mismo año obtiene la primera radiografía de la mano de su esposa.

Rayos X: características

Los rayos X son radiaciones electromagnéticas similares a la luz, pero de menor longitud de onda. Ubicándolos en el espectro de frecuencias, éstos ocupan un lugar entre los rayos ultravioletas y los rayos gamma.

Dentro de la banda que corresponde a los rayos X es posible diferenciar dos tipos: los rayos X duros y los rayos X blandos. Los rayos X duros son más penetrantes, de frecuencia más alta y dan una mejor imagen radiológica. Los blandos, tienen las propiedades inversas, dan en la película radiográfica una imagen de menor nitidez, pero resultan menos perjudiciales para el organismo.

Los rayos X se propagan en línea recta y carecen de carga eléctrica, por lo que no se desvían en un campo electromagnético. Tienen la propiedad de impresionar las placas radiográficas, hecho fundamental para la obtención de la imagen radiológica. No se reflejan e interaccionan con la materia en forma similar a los rayos gamma, de los que sólo se diferencian por su origen y por su longitud de onda.

Producción de rayos X. Descripción del tubo productor

Existe una gran variedad de equipos de rayos X, aunque el elemento central es, en todos los casos, el tubo de rayos X. El prototipo es el tubo de Coolidge, ideado por el investigador homónimo en 1913.

La figura 7-10 proporciona un esquema simplificado de un equipo productor de rayos X.

El tubo de Coolidge funciona sobre la base de tres observaciones experimentales:

- 1) Edison demostró que un metal en incandescencia es capaz de emitir electrones y que la emisión puede ser controlada por la regulación de la temperatura del metal (efecto Edison).
- 2) De Forest, por su parte, observó que provocan-

do una diferencia de potencial entre el metal emisor (electrodo negativo o cátodo) y otro electrodo (positivo o ánodo), los electrones emitidos eran atraídos por el ánodo con una velocidad proporcional a la diferencia de potencial establecida entre ambos electrodos (**efecto De Forest**).

3) La observación de Roentgen se explica sabiendo que los electrones acelerados "devuelven" su energía, al llegar al ánodo, en forma de radiación X. El tubo de Coolidge es de muy bajo rendimiento, ya que menos del 1% de la energía de los electrones emitidos por el cátodo se convierten en rayos X, mientras que el 99% restante se pierde como calor. Los electrodos están colocados en el interior de una ampolla de vidrio tipo Pyrex, muy resistente al calor, dentro de la cual se ha hecho un alto vacío. Una fuente establece, entre ambos electrodos, una diferencia de potencial de varios miles de voltios. El cátodo, también llamado filamento, está construido con un material (tungsteno o wolframio) cuyo punto de fusión se encuentra por encima de los 3350°C. El filamento está conectado a una fuente calefactora para obtener, por efecto EDISON, electrones libres.

Los electrones emitidos forman una nube alrededor del filamento emisor y son acelerados hacia el ánodo por la aplicación, en los equipos de radiodiagnóstico, de una diferencia de potencial de 50.000 a 150.000 voltios. La interacción de los electrones con el material anódico origina los rayos X.

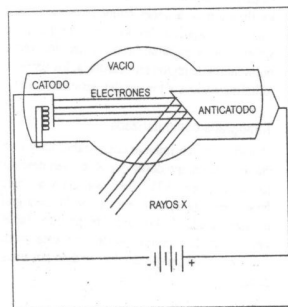


Fig. 7-10. Tubo generador de rayos X.

Rayos X generales y característicos

La mayor parte de los rayos X emergentes del tubo tiene su origen en el frenamiento que sufren los electrones en el campo electromagnético nuclear de los átomos del ánodo. Los electrones pasan por distintos estados de energía cinética y la diferencia entre un estado y otro se emite en forma de radiaciones electromagnéticas conocidas como rayos X generales. La producción de rayos X generales es similar a la radiación de frenamiento explicada más adelante. El espectro de estos rayos es de tipo continuo y constituye la mayor parte del tipo de radiación que se utiliza en las técnicas de diagnóstico.

Además de la interacción descrita, la colisión de los electrones puede provocar la expulsión de electrones anódicos, cuyo lugar vacante es ocupado por electrones provenientes de órbitas más externas. El salto es acompañado por la emisión de rayos X de longitud de onda definida llamados rayos X característicos. Los rayos X característicos tienen un espectro "discontinuo", ya que sólo se ven las longitudes de onda que corresponden a cada salto orbital (fig. 7-11).

En las condiciones habituales de utilización de los rayos X en Medicina la proporción de radiación característica es del orden del 30%.

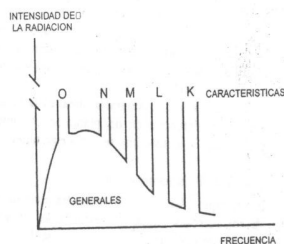


Fig. 7-11. Intensidad de la radiación en función de la frecuencia. Proporción de radiación general y característica.

Los rayos X son emitidos en todas direcciones y experimentan un fenómeno de autoabsorción en el mismo ánodo. Este elemento, también conocido como blanco, se construye de un material de alto punto de fusión como el tungsteno. El impacto de los electrones se produce sobre una pequeña zona (área focal). Para evitar el deterioro del ánodo, dado que el 99% de la energía se disipa como calor, se ha ideado un ánodo rotatorio, para que el calor se distribuya en una superficie mayor. Para favorecer aún más la disipación de calor, parte de la ampolla está bañada en aceite y contenida en una cubierta protectora que se conoce con el nombre de calota. Un ventilador, unido al vástago que sostiene al ánodo, completa el sistema de refrigeración.

Formación de la imagen radiológica

El radiodiagnóstico se basa en la diferente atenuación que provocan los distintos tejidos al ser atravesados por los rayos X. La imagen radiológica está constituida por las sombras proyectadas por los órganos o estructuras que atraviesa el haz de rayos X (fig. 7-12). Los contrastes observados se deben a la diferencia de densidades medias del tejido, que conducen a una mayor o menor absorción de los rayos X. El contraste está directamente relacionado con la diferencia entre los coeficientes lineales de atenuación de los tejidos atravesados. Al aumentar el espesor del medio atravesado el coeficiente

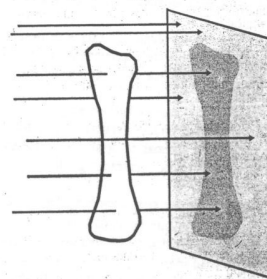


Fig. 7-12. Formación de la imagen radiológica.

lineal de atenuación disminuye, ya que aumenta la radiación dispersa. Las sombras se hallan superpuestas en la imagen radiológica, lo que complica su identificación. Es por ello que se ha desarrollado la técnica tomográfica, que estudiaremos más adelante.

La película radiográfica está constituida por una placa de celuloide cubierta por una emulsión de bromuro de plata. Dos pantallas luminiscentes, adosadas a cada lado de la película dentro de un estuche plano llamado chasis, aumentan su sensibilidad. Tras el revelado se observarán zonas de color negro, tanto más intenso cuanto más radiaciones ha recibido la película.

La radiación que emerge del cuerpo examinado contiene lo que se llama "radiación dispersa", que tiende a hacer perder nitidez a la imagen radiológica. Existe una serie de dispositivos, llamados en forma genérica parrillas antidifusoras o "Potter-Bucky" que colocados entre el paciente y la placa eliminan la radiación dispersa.

LEY DE WEIN

Los rayos X generales disminuyen su longitud de onda a medida que aumenta la diferencia de potencial entre el cátodo y el ánodo; es decir, que se vuelven más duros. Esto se debe al aumento de la energía cinética de los electrones que depende de la diferencia de potencial aplicada entre cátodo y ánodo. Recordemos que la diferencia de potencial V se define como la relación:

$$V = E/q$$

y representa la energía ganada por una carga sometida a una determinada diferencia de potencial. Luego:

$$E = V \cdot q$$

Si hablamos de la energía cinética (E_c) ganada por un electrón (e), que es una carga, tenemos:

$$E_c = V \cdot e$$

La energía cinética del electrón se transforma, al chocar contra el ánodo, en una radiación X de frecuencia (f) de acuerdo con una relación enunciada por Einstein, según la cual:

$V \cdot e = h \cdot f$

siendo (h) una constante (constante de Planck). Pero como la frecuencia (f) y la longitud de onda (λ) están relacionadas por la velocidad de la luz (c):

$$f = c/\lambda$$

$$V \cdot e = h \cdot (c/\lambda) \quad \text{y luego} \quad V \cdot \lambda = h \cdot (c/e)$$

Como h (constante de Planck), c (velocidad de la luz) y e (carga de un electrón) son constantes, pueden reemplazarse por otra constante que llamaremos K.

$$V \cdot \lambda = K$$

Esta es la expresión de la ley de Wein: el producto del voltaje aplicado entre el ánodo y el cátodo por la longitud de onda del haz de rayos X emitido es constante. Si el voltaje se expresa en voltios (V) y la longitud de onda en Angströms (Å), K vale:

$$K = 12.395 \text{ Voltios} \cdot \text{Angstrom}$$

Veamos un ejemplo:
Si la diferencia de potencial aplicada es de 100.000 voltios, la λ será de:

$$12.395 \text{ Voltios} \cdot \text{Angstrom} / 100.000 \text{ Voltios} = 0.12 \text{ Angstroms}$$

Ley de Moseley

Los rayos X característicos poseen longitudes de onda que corresponden al salto orbital que los origina. Por ello se los denominan K, L, M, según que se originen en las órbitas atómicas respectivas de los átomos del ánodo o blanco (también llamado anticátodo). Ahora bien, la longitud de onda de un rayo X proveniente de la órbita K depende a su vez del número atómico (Z) del material del anticátodo. Moseley determinó que existe una relación lineal entre la raíz cuadrada de la frecuencia de la radiación emitida y el Z del anticátodo.

Radioscopia

La radioscopia constituye un examen donde el paciente es expuesto a la acción de los rayos X y

su imagen se proyecta en una pantalla fluorescente. Este estudio permite apreciar los movimientos de algunas vísceras, músculos y articulaciones. La pantalla fluoroscópica emite luz visible cuando sus átomos son excitados por los rayos X. Un progreso evidente es utilizar la cámara de video, que permite almacenar las imágenes y repetir su visualización cuantas veces sea necesario. Combinada con la radiografía convencional la fluoroscopia nos permite la seriografía, que no es más que la obtención de imágenes radiológicas en serie. La imagen fluoroscópica, como toda imagen, puede ser intensificada electrónicamente, lo que aumenta hasta 2.000 veces su resolución y permite disminuir la irradiación del paciente.

Estudios radiológicos con contraste. Arteriografía y venografía convencionales

Cuando el objeto de un estudio radiológico son los vasos sanguíneos se utiliza la radiografía convencional previa inyección, por medio de un catéter, de una sustancia yodada de contraste en la arteria o vena a explorar. El disparo se efectúa cuando la sustancia circula por el vaso a estudiar. Múltiples son las indicaciones de este tipo de procedimiento, que se incluye dentro de los denominados métodos invasivos de diagnóstico. Es insustituible en el estudio de las enfermedades arteriales oclusivas, malformaciones vasculares, fistulas arterio-venosas, aneurismas, vasculitis, etc. También es utilizada como complemento prequirúrgico en tumores del sistema nervioso central.

Si bien es una técnica no exenta de riesgos, se prefiere actualmente el cateterismo a la punción arterial, que implica un riesgo mucho mayor de embolias.

Como en el caso de la fluoroscopia, el empleo del cine da al estudio dinamismo y agilidad, lo que permite apreciar en detalle la hemodinamia del sector estudiado (cineangiografía).

Angiografía por sustracción digital (ASD)

Este procedimiento fue desarrollado como alternativa para estudiar en forma menos invasiva la enfermedad arterial. La ASD mejora la resolución del contraste lo que hace posible la visualización arterial aunque el ingreso de la sustancia radiopa-

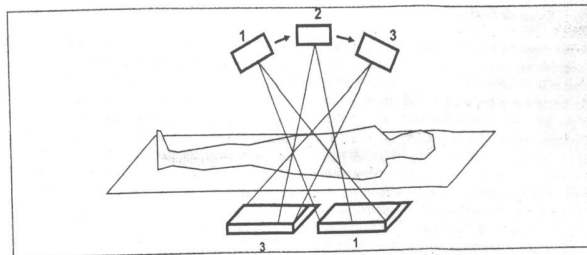


Fig. 7-13. Movimiento sincrónico de tubo y placa.

ca se haga por vía venosa. El aumento en la sensibilidad de contraste se logra enviando los datos recibidos de la pantalla fluoroscópica, previamente digitalizados, a una computadora. La eliminación de los artefactos y amplificación obtenidos por este método permite una buena resolución con una concentración del compuesto yodado del 2 al 3%, mientras que la arteriografía convencional exige entre el 40 y el 50%. La ASD permite visualizar la bifurcación carotídea con una certeza diagnóstica del 80%.

Tomografía lineal

La imagen obtenida en una radiografía convencional es la proyección sobre un plano de todo el volumen examinado y es el producto de los diferentes coeficientes lineales de absorción de los tejidos atravesados por los rayos X. En el caso de una placa de tórax, por ejemplo, se superponen las imágenes correspondientes al esternón, las costillas, la silueta cardíaca, los pulmones y la columna vertebral.

El objetivo de la tomografía lineal es la visualización preferencial de un plano del volumen examinado. Veamos cómo se logra este objetivo.

Principio de la tomografía

El principio básico de la tomografía consiste en "hacer borrosas" todas las estructuras situadas por delante y por detrás del plano que se desea estudiar. Este "borrado" se consigue mediante el movimiento coordinado y conjunto de la placa radiográfica y del tubo de rayos X, que describen

una trayectoria en sentido inverso pero sincrónica (fig. 7-13).

Durante el desplazamiento se realizan varios disparos, sobre una sola placa. Como consecuencia del movimiento de la placa y el tubo, las estructuras situadas fuera del "plano eje del desplazamiento" se harán borrosas, ya que no se superponen, mientras que se refuerzan las imágenes situadas en el plano mencionado. El movimiento que hemos descrito es rectilíneo, y es la base de la tomografía lineal. Además se pueden efectuar otros movimientos como el circular.

La tomografía lineal somete al paciente a gran irradiación por lo que debe ser empleada con moderación. Se utiliza a menudo en neumonología y su mayor indicación fue, desde sus comienzos, la localización de lesiones pulmonares cavitarias, o cuando se sospechan lesiones en zonas poco accesibles a la radiografía directa, como los vértices pulmonares, la región retrocardíaca, los senos costofrénicos y los canales paravertebrales.

Tomografía computarizada

"Ningún descubrimiento comparable ha sido hecho en este campo desde que Roentgen descubrió los rayos X en 1895". Esta sencilla y elocuente frase, referida a la invención de la tomografía computarizada (TC) (Comité del premio Mac Robert) simboliza la revolución que esta técnica ocasionó en el campo del diagnóstico por imágenes.

La base de la tomografía computarizada es, como su nombre lo indica, el empleo de la computación para reconstruir una imagen a partir de la información obtenida cuando una fuente de rayos X gira en torno al volumen en estudio y lo examina desde distintos ángulos (en los países sajones se utiliza el término *scanner* en lugar de *tomógrafo*).

La técnica se inicia con el pasaje de un haz de rayos X proveniente de un tubo productor que gira alrededor del paciente. En la **tomografía axial computarizada** el haz gira alrededor del eje vertical del órgano explorado (fig. 7-14). El haz es mucho más focalizado que en la radiografía clásica, por lo que la zona o "rodaja" explorada es mucho menor (algunos centímetros).

En cada ángulo de exploración cada estructura atravesada contribuye con un coeficiente de atenuación propio a la atenuación total del haz. Al variar el ángulo varía la participación relativa de cada estructura, lo que genera una información distinta. Los rayos emergentes son captados por fototubos que generan una señal eléctrica que es manejada electrónicamente. Esta es luego digitalizada, lo que permite reproducir el sector del cuerpo examinado atribuyendo a cada punto del mismo un número (matrix numérica). Se realiza posteriormente una correlación entre los valores numéricos y una escala de colores que va del

blanco al negro, pasando por toda la gama de grises. La imagen se reconstruye como si el corte fuera mirado desde "arriba". Las imágenes anatómicas se reproducen sobre una pantalla de televisión y son luego fotografiadas para su análisis.

La TC es el estudio de **mayor resolución** de todos los que utilizan rayos X. Esto es posible mediante el control de la radiación secundaria, lo que se logra disminuyendo el espesor del haz (colimación). La colimación nos permite variar el espesor del sector estudiado entre centímetros y algunos milímetros. A mayor colimación, mayor resolución de la imagen.

El desarrollo científico y técnico del método se ve reflejado en el diseño de nuevos equipos, la renovación de los programas de computación y sistemas de adquisición de datos, en nuevas técnicas y posiciones tomográficas (cortes verticales) y en el progreso de la interpretación de imágenes. Su amplitud de aplicaciones y ventajas lo hacen prácticamente imprescindible en todas las ramas de la Medicina, especialmente la neurorradiología. En este campo el cambio cualitativo fue de tal magnitud que no se concibe dicha especialidad sin el aporte de la TC.

En 1961 Cormack logró por primera vez, en los EE.UU., reconstruir una imagen a partir de información tomográfica. Fue en 1967 que Hounsfield obtuvo, en Inglaterra, el primer sistema de TC

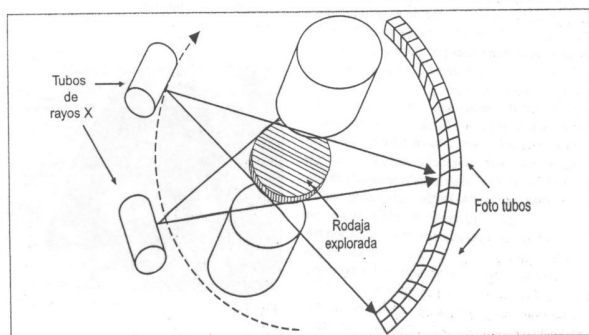


Fig. 7-14. Tomografía axial computarizada.

con eficacia clínica, al poder diagnosticar un tumor cerebral. Ambos científicos recibieron, en 1979, el Premio Nobel de Medicina por su invención que no sólo ha revolucionado la radiología sino que ha hecho cambiar diagnósticos y terapéuticos.

MÉTODO Y TÉCNICA DEL PROCEDIMIENTO. RECOLECCIÓN DE DATOS

Son necesarios:

- 1) mesa donde se ubica el paciente; permite las rotaciones del tubo y los detectores (estativo);
- 2) generador de alta tensión para el tubo de rayos X;
- 3) tubo de rayos X;
- 4) detectores que transducen la radiación en señales que el computador puede leer.

Las estructuras atravesadas absorben parte de la energía del haz según su coeficiente lineal de absorción. La radiación atenuada llega a los detectores donde se transduce primero en luz y luego en una corriente eléctrica (señal analógica) que es captada por un convertidor que la transforma en números (digitalización).

Procesamiento de datos

En 1971 se tardaba alrededor de 80 minutos en la reconstrucción de cada imagen. Hoy esto se realiza en pocos segundos; pese a que para cada imagen el computador recibe más de 500.000 datos. Para reconstruir el corte se lo divide mediante un sistema de abscisas y ordenadas en una cuadrícula (matrix) de 160 x 160 elementos, es decir 25.000 "cuadrados". Como el volumen es tridimensional en realidad más que cuadrados tenemos pequeños tetraedros, constituyendo cada uno un "volumen elemental" (VOXEL). Los valores de atenuación se miden en "unidades Hounsfield" que van de -1.000 para el aire a +1.000 para el hueso, correspondiendo el cero al agua.

Visualización y archivo

En esta etapa, intervienen:

- 1) consola de visualización;
- 2) archivo de cintas y discos magnéticos;
- 3) monitor de TV.

Equipos

1ª generación: El movimiento del tubo de rayos X es lineal, enfrentado a 1 o 2 detectores. En una se-

gunda etapa se gira al paciente 90° y se repite la operación. Se continúa con una exploración a 180° y se termina a 270°.

2ª generación: Sigue siendo de translación lineal, pero se hace una exploración con ángulos que varían de 10° en 10° grados. Aumenta el número de detectores. Tiempo de exposición: 20 s.

3ª generación: No hay translación lineal. El movimiento es exclusivamente de giro, el tiempo de exposición se reduce a 5 segundos.

4ª y 5ª generación: Los detectores cubren todo el círculo alrededor del paciente, y sólo gira el tubo de rayos X. El tiempo de exposición es de 2 segundos por corte.

Tomografía computarizada por contraste

El refuerzo yodado mejora evidentemente las posibilidades del método pero debe indicarse según el cuadro clínico del paciente. En el sistema nervioso central es indispensable ante la sospecha de tumor, absceso, hematoma subdural, etcétera.

Tomografía computarizada dinámica

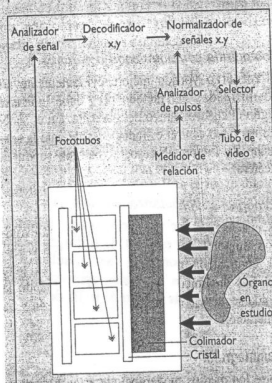
Es una técnica que permite visualizar la evolución temporal, por ejemplo, de la imagen vascular contrastada por yodo. Se la utiliza para estudios dinámicos cerebrales, aprovechando la rápida secuencia de barrido de la TC de 4ª y 5ª generación.

Gammagrafía

Entre los medios modernos que están a disposición del médico para el diagnóstico de las diversas patologías, ocupan un lugar destacado la gammagrafía y la centellografía. Ambas técnicas se basan en el mismo principio físico, pero tienen enormes diferencias. En la actualidad la utilización de la centellografía lineal ha quedado restringida a órganos chicos, como la glándula tiroidea, a diferencia de la gammagrafía que tiene múltiples aplicaciones y constituye la base de la Medicina nuclear.

La cámara gamma plana es un instrumento que permite visualizar la distribución de un radioisótopo en un órgano, generando una imagen bidimensional de la distribución de la radiactividad en el órgano estudiado.

Una cámara gamma convierte los fotones emitidos por el radionúclido inyectados al paciente en pulsos de luz (cristal detector) y luego en señales eléctricas (tubo fotomultiplicador). Estas señales son empleadas para formar una imagen. En las primeras cámaras el cristal detector poseía 12,5 cm de diámetro. En los aparatos de 5a generación se llega a diámetros de 40 centímetros. A continuación del cristal se dispone una serie de tubos fotomultiplicadores que en los equipos de última generación pueden llegar a 91, conformando una estructura denominada cabezal, que puede observarse en el esquema.



Cada tubo fotomultiplicador procesa la información que llega a una zona del cristal, la que es localizada de acuerdo a un sistema de coordenadas XY. Entre el paciente y el cristal se coloca una plancha de plomo con perforaciones denominada colimador, cuya principal función es atenuar la radiación secundaria.

Además del **cabezal** que contiene el cristal, el colimador y los fototubos, la cámara tiene una consola que contiene los controles de operación, el circuito electrónico y una pantalla de TV y una computadora.

Las señales procedentes del cabezal son procesadas en la consola y proyectadas en la pantalla. Pueden

ser también almacenadas o reproducidas sobre placas radiográficas o papel termosensible.

Ya dijimos que las señales son localizadas en un plano de acuerdo a coordenadas X-Y. Por ejemplo un fototubo que "observa" una región del cristal de posición X1-Y1, transmitirá una señal electrónica de localización X1-Y1. Una vez digitalizada esta señal es almacenada por la computadora en la posición X1-Y1. Esto se repite para los diferentes puntos que exploran los fototubos y luego se utiliza para reconstruir la imagen obtenida.

La centellografía puede realizarse utilizando un centellografo lineal. Este instrumento tiene un solo tubo fotomultiplicador móvil, que recoge los rayos gamma emitidos por el volumen en estudio al desplazarse sobre él con un movimiento de barrido.

Aplicación de los radioisótopos al diagnóstico por imágenes

Los radioisótopos pueden ser utilizados para estudios dinámicos y estáticos y constituyen un valioso auxiliar en la medicina moderna. Veamos algunos ejemplos.

La centellografía del cerebro se realiza con radiofármacos cuya distribución está limitada por la barrera hematoencefálica. En condiciones normales la imagen que se obtiene corresponde a zonas radiactivas extracerebrales, como el cuero cabelludo, músculo y estructuras vasculares. El radiofármaco que más frecuentemente se utiliza es el ácido dietilen-traminopentaacético marcado con tecnecio 99 (Tc 99m-DTPA). Este compuesto sólo se acumula en el parénquima cerebral cuando existe una lesión que altere la barrera hematoencefálica, como por ejemplo un tumor.

La glándula tiroidea puede estudiarse con suma facilidad utilizando una solución de yodo radiactivo. En la Argentina, por una cuestión de disponibilidad, se utiliza el I^{131} . Este compuesto se administra por vía oral (50-100 mCi) y se obtiene una excelente imagen de la glándula que reproduce su imagen anatómica, utilizando un colimador de orificio único llamado pinhole. Gracias al centellograma tiroideo pueden estudiarse los "nódulos tiroideos". Estos se denominan "calientes" cuando incorporan mayor cantidad de radioyodo que el resto del parénquima y "fríos" cuando no lo incorporan.

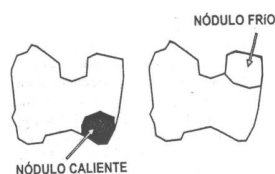


Fig. 7-14. Nódulos tiroideos detectados por centellografía.

Con idéntica dosis de I^{131} que la utilizada en la centellografía se realiza la "curva de captación" de I^{131} . Este es un estudio funcional de la glándula que permite observar la cinética de incorporación del yodo a la misma, siendo sumamente útil en el diagnóstico del hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Las metástasis a distancia del carcinoma tiroideo pueden detectarse mediante el rastreo corporal total realizado con I^{131} , en virtud de la capacidad que tienen de incorporar el isótopo.

Las glándulas suprarrenales pueden visualizarse inyectando al paciente colesterol marcado con I^{131} . El radio-colesterol, que no es utilizado para la síntesis de esteroides, queda retenido en las glándulas suprarrenales por un período prolongado, permitiendo la evaluación anatómica y funcional de las mismas.

Otro estudio solicitado con frecuencia a los Servicios de Medicina Nuclear es el centellograma pulmonar de perfusión-ventilación. La ventilación pulmonar se estudia utilizando un gas radiactivo: el Xe^{133} o utilizando aerosoles radiactivos como el DTPA-Tc99m nebulizado con un equipo blindado. El xenón se administra al paciente como un bolo único en una inspiración máxima en un dispositivo de circuito cerrado. El gas, una vez inhalado, se distribuye en los pulmones en forma similar al aire atmosférico.

La perfusión pulmonar se estudia, en cambio, mediante la inyección endovenosa de macroagregados de albúmina marcados con Tecnecio 99m (MAA-Tc 99m). Estas partículas, cuyo diámetro oscila entre 10 y 90 micrones, embolizan un pequeño porcentaje de las arteriolas precapilares, produciendo una oclusión transitoria de las mismas durante la cual se obtiene la imagen, que representa la distribución regional del flujo sanguíneo pulmonar. Este estudio permite el diagnóstico de zonas no perfundidas, como en el tromboembolismo pulmonar (fig. 7-15).

El hígado y el bazo también pueden estudiarse empleando soluciones coloidales marcadas con tecnecio 99 o con indio 113. Estas moléculas son extraídas del torrente circulatorio por las células del sistema retículo-endotelial, células que están presentes en abundancia en estos órganos. La imagen que se obtiene permite evaluar la forma y el tamaño del órgano así como también su funcionalidad y facilita el diagnóstico de lesiones intra-parénquimatosas.

El esqueleto se visualiza inyectando fosfonatos marcados con Tc 99m, que se acumulan en la matriz ósea. Pueden observarse acumulaciones localizadas (metástasis óseas) como difusas (enfermedad de Paget).

Para la visualización de los riñones se utiliza un agente capaz de ser filtrado a nivel glomerular, sin ser reabsorbido, como el DTPA-Tc 99m. La función tubular renal se estudia dinámicamente por medio del radioimagenograma. Para realizarlo se inyecta ortoyodohipurato I^{131} (Hipuran), el que es excretado por vía tubular.

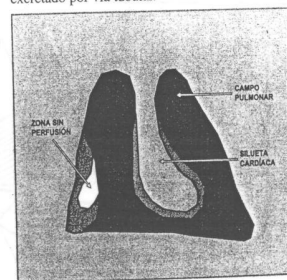


Fig. 7-15. Estudio de la perfusión pulmonar con Tc 99m.

La función cardiovascular, puede estudiarse mediante diversas técnicas. Para evaluar la función ventricular, se utiliza la inyección de Tc^{99m} , que previa sensibilización de los glóbulos rojos con cloruro estano so se adhiere a la membrana de los mismos. La "técnica del primer pasaje" mide la función cardíaca a través del pasaje del trazador (glóbulos rojos marcados) por el corazón. Detecta además cortocircuitos intracardiacos.

La técnica de los "estudios multigatillados" permite un estudio dinámico con evaluación cuantitativa de la función cardíaca (ventriculograma radioisotópico).

En la perfusión miocárdica con Tl^{201} , se utiliza el talio 201 que tiene propiedades biológicas similares a las del K^+ . Se distribuye en las células miocárdicas normales, no penetrando a las isquémicas, por lo que permite detectar las zonas de isquemia, que aparecen como regiones frías.

En el infarto agudo de miocardio, se utiliza la gammagrafía cardíaca con pirofosfato- Tc^{99m} , este compuesto es secuestrado por el tejido agudamente infartado generando áreas de captación aumentada.

Tomografía de emisión de positrones (TEP)

Los instrumentos hasta aquí descriptos permiten, a veces con gran precisión, la localización de anomalías estructurales y/o funcionales. La tomografía de emisión de positrones (TEP) permite anticipar el diagnóstico en la etapa del inicio bioquímico de la afección.

Procedimiento y principio del método

Se le administra al paciente un compuesto por el cual el órgano o tejido a estudiar posee una gran afinidad. Este compuesto está marcado con un radionúclido emisor de partículas beta positivas o positrones. Habiendo sido ya captado por el tejido en estudio, que se conoce como blanco, los positrones emitidos por el radionúclido interactúan de inmediato, en un radio no mayor de los 2 mm, con electrones orbitales de los átomos que constituyen el tejido. Esto da por resultado la aniquilación de ambas partículas con la consecuente emisión de dos rayos gamma que se propagan en sentido diametralmente opuesto, tal como se explicó en la interacción beta-materia.

La radiación emitida es captada por cabezales idénticos a los de la cámara gamma colocados uno frente a la otra y que giran alrededor del paciente. La información recibida por ambos detectores es enviada a una computadora (fig. 7-16). La comparación del "tiempo de vuelo" de cada radiación hasta cada detector permite calcular el punto de emisión en la recta que los une. Usando la información recibida desde distintos ángulos, el aparato reconstruye geoméricamente la imagen en una pantalla de televisión. En realidad la evaluación es algo más compleja, ya que debe restarse de la actividad total detectada, la actividad en sangre, la actividad libre en el tejido y la actividad del trazador ya metabolizado en el tejido, para obtener finalmente la actividad correspondiente al trazador fijado específicamente.

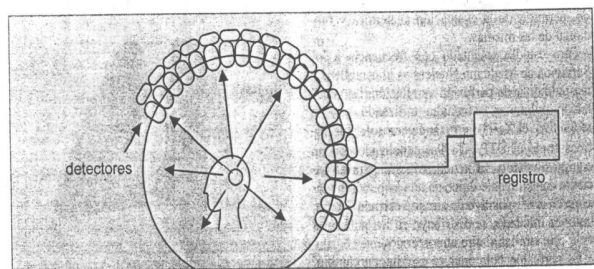


Fig. 7-16. TEP. Esquema de funcionamiento.

Este método ofrece una serie de ventajas. Por un lado se pueden buscar moléculas con afinidad específica, por ejemplo, para determinado tipo celular, normal o canceroso, lo que permite su localización. Por el otro los radionúclidos utilizados para marcarlas son de vida muy corta y no dejan radiactividad residual en el organismo (oxígeno 15, $T^{1/2} = 2$ min; nitrógeno 13, $T^{1/2} = 10$ min; carbono 11, $T^{1/2} = 20$ min).

La TEP permite el diagnóstico precoz de alteraciones bioquímicas, asociado a su localización precisa mediante la técnica de la reconstrucción de imágenes. La utilización de un código de colores permite la apreciación de diferencias de niveles de actividad que corresponden a distintas magnitudes de reacción bioquímica.

Ultrasonografía

En la segunda Guerra Mundial se usaron por primera vez los ultrasonidos para la detección y determinar la profundidad a la que se encontraban los submarinos. El instrumento utilizado, el sonar, se basa en los siguientes principios:

- 1) Cuando se emite un sonido, éste puede reflejarse en objetos distantes y retornar como eco.
- 2) Si conocemos la velocidad de propagación del sonido podremos calcular la distancia a la que se encuentra el objeto donde es reflejado.

Esta técnica, aplicada al diagnóstico médico, es una de las que más se ha desarrollado, sobre todo en los últimos diez años. Esto se debe a que constituye un método no invasivo y no agresivo que ha superado progresivamente a otros métodos más peligrosos de exploración del cuerpo humano, debido a la rapidez y exactitud con que se logran imágenes a un costo relativamente menor.

La ecografía utiliza frecuencias superiores a 20.000 ciclos por segundo, es decir sonidos que superan la capacidad de detección del oído humano. Los ultrasonidos son, sin embargo, utilizados por animales como el murciélago, la ballena y el delfín, quienes mediante mecanismos emisores y receptores de los mismos pueden eludir obstáculos y hasta detectar presas.

Nociones básicas sobre ultrasonidos.

Etapas de la ecografía

El sonido es una onda mecánica, que se propaga en un medio elástico (ver capítulo 5). Los ultrasonidos no son percibidos por el hombre, sólo pueden ser percibidos por sus efectos secundarios, como por ejemplo la producción de calor. Estas ondas mecánicas son fácilmente orientables y obedecen a las leyes de la reflexión y refracción mejor que las radiaciones electromagnéticas. Sin embargo presentan el inconveniente de no propagarse bien en el aire por lo que el transductor que se utiliza para el diagnóstico debe estar en contacto con el cuerpo del paciente.

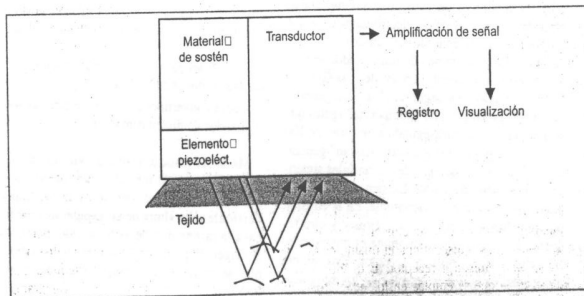


Fig. 7-17. Esquema del proceso ecográfico.

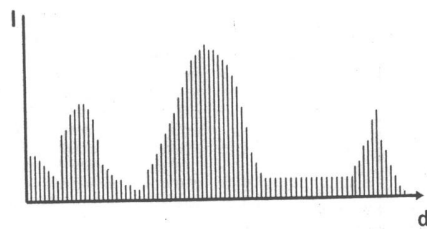


Fig. 7-18. Ecografía en modo A.

El procedimiento básico de la ecografía (fig. 7-17) consta de las siguientes etapas:

- producción de trenes de ondas ultrasónicas.
- penetración de las ondas en los tejidos y reflexión en las interfaces que separan medios de distinta densidad.
- recepción de las ondas reflejadas.
- procesamiento de las señales recibidas.
- visualización y registro de la información obtenida.
- registro de las señales.

a. Producción de trenes de ondas ultrasónicas

La generación de los ultrasonidos en los equipos de diagnóstico, se basa en la propiedad de ciertos cristales cerámicos de generar ondas mecánicas proporcionales a las ondas electromagnéticas que los "estimulan" (efecto piezoeléctrico).

Para obtener los trenes de ultrasonidos se producen electrónicamente ondas de 1.000.000 a 5.000.000 ciclos por segundo (1 a 5 Megahertz) que luego pasan por una "compuerta" (gate) que se abre durante un milisegundo a un ritmo de 100 veces por segundo. Estas ondas "activan" generadores ultrasónicos del tipo de los cristales sintéticos de titanato de bario. Existen dos tipos de emisiones: continua y discontinua. En la emisión continua hay dos cristales: uno emisor y otro receptor. En la emisión discontinua el mismo cristal actúa como emisor y receptor. Esta última modalidad es la que se emplea en los ecógrafos actuales.

b. Penetración de los ultrasonidos en los tejidos y reflexión

El transductor (cristal) se apoya sobre de la piel del paciente, que cubre el área a estudiar y emite los trenes de ondas ultrasónicas. Estos ultrasonidos atraviesan las estructuras que recubren el órgano a estudiar y en cada interfase, definida por tejidos de diferente densidad acústica, la onda se refracta y una pequeña parte se refleja constituyendo el eco. El eco es tanto mayor cuanto mayor es la diferencia de densidades acústicas entre ambos medios. Las ondas reflejadas (ecos) retornan hacia el cristal detector, llegando sucesivamente de acuerdo a la profundidad en la que se producen.

c. Recepción de las ondas reflejadas

En el receptor ocurre el proceso inverso al descrito en la emisión: la onda mecánica es ahora transformada en una señal electromagnética.

d. y e. Procesamiento y presentación de las señales procesadas

Los ecos convertidos en señales eléctricas son visualizados de distintas maneras:

Modo A: (modulación de amplitud): la señal aparece en un tubo de rayos catódicos o se inscribe sobre papel como una serie de "espigas" verticales. La altura de las espigas es proporcional a la intensidad del eco recibido. Su distancia al origen es proporcional a la profundidad a la que se encuentra la onda reflejada (diagrama X-Y).

Modo B (modulación de brillo): En esta presentación cada eco aparece como un punto cuyo brillo e intensidad es proporcional a la intensidad del eco observado. Cuando el transductor explora una superficie se obtiene una imagen bidimensional que corresponde al plano explorado (figura 7-19).

Modo M (modulación de movimiento): Con este tipo de presentación de la imagen podemos determinar el movimiento del eco en función del tiempo. Si los ecos se mantienen fijos, los puntos luminosos no se mueven; pero si una interfase lo hace, por ejemplo una válvula cardíaca, el punto luminoso que le corresponde también lo hará, con un desplazamiento proporcional a la amplitud del movimiento de la estructura.

f. Registro de las señales

Se obtiene sobre la pantalla de un osciloscopio de rayos catódicos. Además la imagen se puede fotografiar, filmar o grabar en video.

La fig. 7-19 muestra cómo un registrador en modo B puede producir una imagen bidimensional.

Cuando el transductor se desplaza de A a B en la posición 1 registra dos puntos correspondientes a los ecos en las paredes de la esfera. Al pasar a la posición 2 los dos puntos se desplazan hacia abajo y así sucesivamente. Si se suman en la pantalla todos los puntos obtenidos (forma "rápida" o en tiempo real) y se forma la imagen representada en el extremo derecho.

Para poder visualizar movimientos, el transductor no posee uno sino una serie de transductores que funcionan secuencialmente y reciben la información en función del tiempo. La secuencia de ecos recibidos da una noción del movimiento. Con la ayuda de la memoria de una computadora se arma posteriormente la imagen, que se almacena en cinta para su proyección en monitor.

Utilización de la ultrasonografía en Medicina

Desde la década del 70 el ultrasonido se ha transformado en un procedimiento de diagnóstico sumamente útil. Es un método seguro, rápido, económico, incruento y con pocos efectos adversos conocidos. Es de utilización casi universal en obstetricia y se utiliza asimismo en diversas patologías hepáticas y renales. En cardiología permite hacer una evaluación muy completa de la función valvular y de la situación funcional del miocardio, siendo una técnica que brinda una información distinta y complementaria de la obtenida por el electrocardiograma. También la ecografía se utiliza en oftalmología y en otras áreas de la Medicina.

Ecografía doppler

Todos hemos observado que el tono del sonido emitido por una fuente en movimiento, por ejemplo el silbato de un tren, es más agudo cuando el emisor se nos aproxima y luego cambia al pasar frente a nosotros, haciéndose más grave al alejarse.

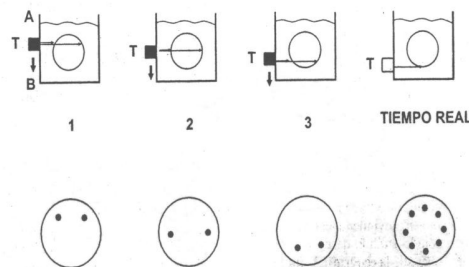


Fig. 7-19. Ecografía. Registro en modo B.

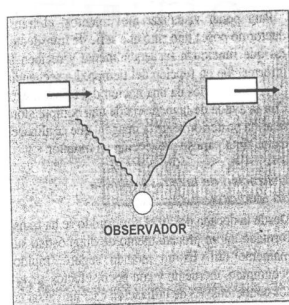


Fig. 7-20. Representación del efecto Doppler.

se. El cambio de tono (frecuencia) es consecuencia del movimiento de la fuente y se llama **efecto Doppler**. Veamos su fundamento. Recordemos que

$$f = v/\lambda$$

donde: f = frecuencia del sonido; v = velocidad; λ = longitud de onda.

En el caso de una fuente en movimiento hacia nosotros a la velocidad del sonido se suma la de la fuente emisora (v'). Esto hace que la frecuencia percibida sea mayor que la real. Cuando la fuente se aleja su movimiento es el opuesto al del sonido que nos alcanza, por lo que ahora v' debe restarse. Tendremos en cada caso para la frecuencia percibida:

$$f = (v + v')/\lambda \quad \text{y} \quad f = (v - v')/\lambda$$

Es como si las ondas se "comprimieran" al acercarse y se "descomprimieran" al alejarse (fig. 7-20).

La variación en la longitud de onda nos permite, si conocemos v y λ , calcular v' , es decir la velocidad de la fuente en movimiento.

Cuando una fuente fija emite un sonido que se refleja en un objeto en movimiento el eco se comporta como un sonido emitido desde una fuente móvil. Esto es la base de la **ecografía Doppler**. A partir de la frecuencia del sonido emitido y de la

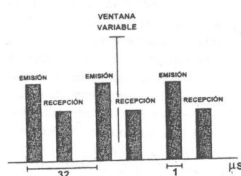


Fig. 7-21. Doppler pulsado.

frecuencia recibida después del rebote, se puede calcular la velocidad con la que el cuerpo se aleja o se acerca a la fuente. Si el cuerpo en movimiento forma cierto ángulo con la dirección del sonido, su velocidad (v) se calcula por la relación

$$v = (c/2f) (df \cos a)$$

donde:

c = velocidad del sonido en el medio interpuesto entre la emisión-recepción y el cuerpo;

f = frecuencia emitida;

df = cambio de la frecuencia por efecto Doppler.

$\cos a$ = coseno del ángulo formado entre la dirección del sonido y la del cuerpo en movimiento.

Utilización del efecto Doppler en el diagnóstico por ultrasonido

La técnica es segura, rápida y no causa problemas al paciente. Para que las ondas mecánicas sean reflejadas su longitud de onda debe ser menor que el tamaño del blanco. En ecografía Doppler se utilizan ultrasonidos de alrededor de 5 MHz.

El efecto Doppler puede ser utilizado para examinar el movimiento de partes internas del cuerpo humano como las válvulas cardíacas o las paredes del corazón, y es particularmente útil en el estudio de la fisiología fetal.

Doppler pulsado

Si los trenes de ondas enviados hacia el órgano explorado son interrumpidos por períodos de silencio y si simultáneamente se programan períodos de apertura y cierre del detector, se pueden explorar diferentes profundidades del tejido, ya que el eco llegará con mayor o menos retardo en función de la distancia (fig. 7-21).

Esta es la base física del Doppler pulsado, que permite un estudio dinámico y tridimensional del órgano explorado.

Resonancia magnética (RM)

La espectroscopia por RM ha sido usada por los químicos para analizar estructuras moleculares desde la década del 40. En la década del 70 Lantner descubrió que el principio de la RM podía utilizarse para producir imágenes tomográficas de órganos que tienen potencialidad de proveer información química y metabólica adicional a la morfología del órgano estudiado.

Conceptos básicos de la resonancia magnética

Para trabajar en RM necesitamos dos elementos básicos: un imán para generar un campo magnético y un emisor-receptor de ondas de radiofrecuencia. Recordemos que las ondas de radiofrecuencia son de igual naturaleza que los rayos X, la radiación gamma o la luz, pero de mucho mayor longitud de onda y, en consecuencia, con mucho menor energía asociada.

Cuando una estructura es sometida a un campo magnético, los protones que se hallan presentes en el núcleo de los átomos que la constituyen se "alinean" y "sincronizan" los movimientos de rotación sobre sus ejes que normalmente realizan. A este fenómeno, que no pretendemos describir exhaustivamente, se lo denomina **movimiento de precesión**.

Si en esta condición se hace incidir sobre la estructura, previamente expuesta a un campo magnético, una onda de radiofrecuencia, la energía de la misma es absorbida por los núcleos de la estructura.

La transferencia de energía sólo ocurre para una frecuencia dada de la onda empleada, la denominada **frecuencia de resonancia**. Cuando cesa la onda de radiofrecuencia, la energía absorbida por los protones es "devuelta" al medio también en forma de una onda de radiofrecuencia, pero cuya longitud de onda es característica del núcleo excitado (hidrógeno, carbono, sodio, fósforo, etc.) (fig. 7-22).

De la explicación anterior surge la razón del nombre de "resonancia magnética nuclear" y que inicialmente se utilizara la técnica para determi-

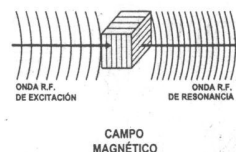


Fig. 7-22. Fundamento de la RM.

nar la presencia y concentración de ciertos elementos en la estructura explorada.

El retorno al estado de equilibrio luego de la excitación para un átomo dado se denomina **tiempo de relajación (T1)** y es característico para cada elemento. Sin embargo la desaparición total de la señal depende de la temperatura, de la movilidad del átomo considerado dentro de la estructura molecular y de la presencia o no, de moléculas paramagnéticas en las cercanías. Esto constituye el tiempo de relajación (T2). La comparación de T1 y T2 nos da información sobre el medio que rodea al átomo emisor.

Formación de imágenes

Si un paciente es expuesto a un campo magnético y luego una sección del mismo es explorada por un sistema emisor-receptor de radiofrecuencia, se obtendrá una información que tiene similitudes y diferencias con lo descrito en la tomografía computarizada, en la ecografía y en la cámara gamma (fig. 7-23). La similitud consiste en que a partir de una serie de señales generadas en el organismo se reconstruye una imagen del mismo. En los aparatos de formación de imagen por RM de primera generación se exploraba fundamentalmente la señal correspondiente al hidrógeno. Como el componente del organismo más rico en hidrógeno es el agua, la imagen formada mostraría contrastes basados fundamentalmente en el contenido acuoso.

Al avanzar el desarrollo de este método, se incorporó la información obtenida por resonancia de otros elementos utilizándose asimismo la comparación del T1 y del T2.

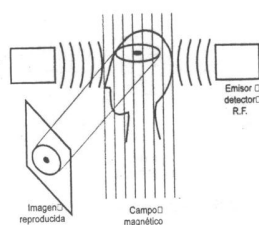


Fig. 7-23. Formación de imágenes en la RM.

La computación

El empleo de la computación es capital en la RM, como en todo método de diagnóstico por imagen moderno, pero aquí su participación es aún mayor. En el caso de la tomografía computarizada una señal de tipo único es atenuada en mayor o menor grado en función de la estructura atravesada. En la RM la naturaleza de la señal debe ser considerada tanto como su intensidad. Esto permite un mejoramiento de la calidad de la imagen casi ilimitado.

Utilización de la RM en Medicina

La RM permite una gran discriminación de contraste entre las partes blandas y es un método altamente sensible a los cambios histoquímicos. A través de la apropiada manipulación de la señal pueden formarse imágenes predominantemente relacionadas con el T1 o con el T2. Es por ello que existe la posibilidad de determinar tejidos patológicos in vivo y aunque la categorización de los valores de T1 y T2 sólo comienza, ya se sabe que los tiempos de relajación son más prolongados en los tejidos tumorales.

Ventajas y riesgos para el paciente y para el personal

La principal ventaja de la RM es la de no utilizar radiaciones ionizantes y dar imágenes de estruc-

turas no bien exploradas por otras técnicas. Los riesgos a los que están expuestos los pacientes sometidos a RM y el personal que maneja los equipos son los inherentes a la exposición a campos magnéticos estáticos y variables y a ondas de radiofrecuencia.

Es evidente que no deben introducirse objetos ferromagnéticos (bisturries, tijeras, etc.) en el campo.

Tampoco es recomendable someter a la RM a los pacientes portadores de marcapasos.

Pueden aparecer casos de claustrofobia al introducir al paciente en el aparato (2 a 4%).

El síndrome hipotónico resulta de la combinación del calor desprendido por un imán resistivo, la posición inmóvil horizontal y la tensión psicológica.

No existen informes concluyentes sobre efectos nocivos directos de los campos magnéticos ni de las radiaciones de alta frecuencia. El Departamento de Salud Radiológica de los EE.UU. estima en 30.000 gauss por segundo el límite para el campo variable, en caso de exposición corporal total o parcial.

Otros métodos de diagnóstico por imágenes

La xerorradiografía consiste en que ciertas partes del cuerpo como las extremidades, los órganos genitales masculinos y las mamas, todos de relativamente poco espesor, sean atravesadas por un potente haz luminoso del espectro visible, durante 0.05 a 1 segundo (fig. 7-24). Como en la ra-

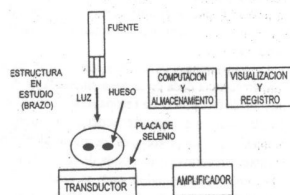


Fig. 7-24. Esquema básico de un equipo de xerorradiografía.

diografía convencional, el haz lumínico proyecta las sombras de las estructuras atravesadas. El haz emergente llega a una placa de material fotoconductor como el óxido de selenio.

La luz del espectro visible, a diferencia de los rayos X, no ioniza los átomos de las estructuras tisulares y gracias al corto tiempo de exposición y al uso preventivo de filtros adecuados para radiación infrarroja, tampoco se producen lesiones térmicas en las zonas estudiadas. El esquema básico del equipo es similar al observado en otros equipos de diagnóstico por imágenes y se reproduce a continuación.

La **teletermografía computarizada** se basa en la elevación local de la temperatura que producen ciertas manifestaciones neoplásicas. Cada desarrollo tumoral ha sido objeto de exhaustivos estudios termométricos, mediante los cuales se han elaborado distintas escalas de gradientes térmicos

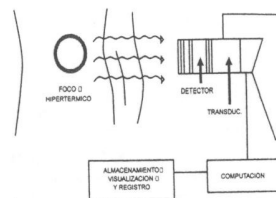


Fig. 7-24. Esquema de un equipo de teletermografía computarizada.

que permiten diferenciarlos entre sí y a la vez de los tejidos normales. El transductor es aquí un detector de rayos infrarrojos, que se acopla a un sistema de computación y video similar al de otros equipos.

Biofísica cardíaca y respiratoria, de la atmósfera y del mar

8

ESTÁTICA DE FLUIDOS

Bases generales de mecánica de fluidos aplicables a las funciones cardiovascular y respiratoria

La sangre es un líquido complejo que circula en forma continua dentro de un circuito tubular cerrado. Es impulsada por el corazón, que puede ser considerado como una bomba que cumple ciclos periódicos, a través de un conjunto de tubos distensibles que modifican sus propiedades en diferentes partes del sistema. A nivel de los capilares pulmonares la sangre efectúa un importante intercambio con otro fluido, la mezcla gaseosa respiratoria, que circula por el árbol pulmonar. Esta mezcla gaseosa es impulsada por los mecanismos de la mecánica respiratoria.

Debemos destacar que en el organismo encontramos dos circulaciones que se encuentran conectadas en serie:

- La sistémica, que a través de la arteria aorta y sus ramas llega a todo el organismo. La misma maneja altas presiones (Presión media de la arteria aorta: 100 mmHg) y altas resistencias.
- La pulmonar, que a través del ventrículo derecho impulsa la sangre hacia el pulmón. La misma maneja bajas presiones (un quinto aproximadamente de la sistémica. Presión media de la arteria pulmonar 15 a 20 mmHg) y bajas resistencias (aproximadamente el 10% de la circulación sistémica).

De modo que, una partícula que pasa por la aorta, obligatoriamente deberá pasar por la arteria pulmonar y el flujo de sangre que pasa por la aorta será aproximadamente igual al que pasa por la arteria pulmonar.

Por el contrario, los distintos órganos irrigados por la circulación general se encuentran en paralelo con respecto a la aorta y las venas cavas; al igual que ocurre en la circulación pulmonar con los pulmones y sus lóbulos con respecto a la arteria pulmonar y las venas pulmonares.

Elementos de estática de fluidos aplicables a la circulación y a la respiración

Presión: La presión es una magnitud central en el estudio de la biofísica cardiorrespiratoria. Recordemos que, mecánicamente, la presión se define como la fuerza que actúa perpendicularmente por unidad de superficie.

$$P = \text{fuerza/superficie}$$

La unidad de presión en el Sistema Internacional es el Pascal

$$\text{Pascal} = \text{Newton/m}^2$$

Veremos ahora cómo la presión se manifiesta en los sistemas líquidos y gaseosos.

Presión atmosférica. Presión gravitacional

La palabra atmósfera designa a la envoltura gaseosa (aire) que rodea al globo terrestre. La experiencia muestra que el aire tiene una densidad que disminuye con la altura. Esta enorme masa ($5.13 \cdot 10^{18}$ kg) está sujeta a la atracción gravitatoria y presenta, como todo gas, una presión (presión atmosférica) que también disminuye con la altura.

Las unidades de presión más utilizadas son:

- La atmósfera, que es la presión del aire a 0°C y a nivel del mar.

- Esta presión es equilibrada, siempre al nivel del mar y a 0°C , por la presión ejercida por una columna de mercurio de 760 mm de altura. Por ello se suele utilizar el milímetro de mercurio como unidad de presión.

$$1 \text{ atmósfera} = 760 \text{ mm Hg}$$

Toda presión es, por definición, el cociente de una fuerza sobre una superficie (f/s). La forma más correcta de expresarla es empleando la unidad correspondiente del sistema técnico:

$$\text{fuerza/superficie} = \text{newton/metro}^2 = \text{Pascal}$$

La equivalencia es:

$$1 \text{ atmósfera} = 101,3 \text{ KPa}$$

También existe el bar o baria, que resulta de expresar a la fuerza en dinas y tomar como unidad de superficie al cm^2 . La relación es en este caso:

$$1 \text{ atmósfera} = 1,013 \text{ bar} = 1.013 \text{ milibares}$$

Relaciones entre presión atmosférica y altura

Hasta una altura de 1.000 metros la presión disminuye unos 90 mm Hg. Podemos, en una primera aproximación, considerar que la presión disminuye exponencialmente con la altura. La misma llega a la mitad de su valor standard a los 5.500 metros. A los 11.000 metros se reduce entonces al 25% y a los 16.500 metros al 12,5%. Más allá de los 31.000 metros la presión remanente es menor al 1%. A gran altura se llega a va-

lores mucho más bajos. Se considera actualmente que la altura límite de la atmósfera se sitúa en una zona de transición a partir de la cual las moléculas pueden escapar hacia el espacio sin que los choques con otras moléculas las haga regresar a la atmósfera (entre 500 y 1.000 km). Diferentes consideraciones fijan el límite de la atmósfera en 1000 km. Sin embargo las 9/10 de esta masa constituyen una película de 16 km de gran delgadez cuando se compara con los 6.367 km del radio terrestre.

Presión hidrostática**Densidad y peso específico**

Es interesante recordar en este punto los conceptos de densidad y peso específico de un fluido. La densidad y el peso específico de un fluido pueden ser absolutos o relativos.

Densidad absoluta. Es la masa que tiene la unidad de volumen de un fluido, en determinadas condiciones de presión y temperatura.

$$\delta = m/V$$

Sus unidades en el Sistema Internacional son: kg/m^3 (cuadro 8-1).

Densidad relativa. Es la densidad de cualquier fluido con respecto a la densidad del agua o del aire respectivamente.

Peso específico absoluto. Es el peso que tiene la unidad de volumen de un fluido, en determinadas condiciones de presión y temperatura.

$$\rho = P/V$$

Sus unidades son en el Sistema Internacional: N/m^3

Debemos tener en cuenta que el peso de un fluido depende de su masa y de la aceleración de la gravedad, por lo tanto el peso específico absoluto dependerá de la densidad absoluta del fluido y de la aceleración de la gravedad.

$$\rho = m \cdot g/V = \delta \cdot g$$

Peso específico relativo. Es el peso específico de cualquier fluido con respecto al peso específico del agua o del aire respectivamente.

◆ Cuadro 8-1. Densidades. Algunos valores de interés (kg/m^3)

Líquidos	
Agua	1.000
Mercurio	13.600
Orina	1.015 a 1.025
Sangre	1.050
Líquido cefalorraquídeo	1.006
Gases	
Aire	1,293
Dióxido de carbono	1,98
Hidrógeno	0,089
Oxígeno	1,429

Todo cuerpo en la superficie terrestre está sometido a la fuerza de atracción gravitatoria. En el caso de un líquido en reposo la **presión gravitatoria** puede ser referida al plano del fondo del recipiente. Por otra parte en un líquido todos sus puntos soportan la presión que ejerce la masa líquida que se encuentra por encima. Esta presión es conocida como presión hidrostática (P_h) y dada, de acuerdo al Teorema General de la Hidrostática, por la relación:

$$P_h = \delta \cdot g \cdot h \quad \text{o} \quad P_h = \rho \cdot h$$

donde

δ = densidad

ρ = peso específico

g = aceleración de la gravedad

h = profundidad a la que se encuentra el punto considerado.

Es interesante destacar que, desde el punto de vista energético, a medida que se descende en el líquido aumenta la presión hidrostática (P_h) y disminuye la presión gravitatoria (P_g). En todo momento se cumple que:

$$P_g + P_h = \text{constante}$$

Es por ello que el líquido permanece en reposo.

Teorema general de la hidrostática

Es posible demostrar que::

- La variación de presión entre dos puntos del sistema dependerá del peso específico (ρ del lí-

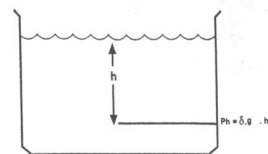


Fig. 8-1. La presión en el nivel inferior es igual al peso del líquido en ese punto más la presión atmosférica.

quido considerado) y de la variación de altura entre esos dos puntos ($-\Delta h$).

- El signo negativo indica que, cuanto más profundo el punto considerado, mayor será la variación de presiones registradas.

Aplicemos ahora la ecuación obtenida a un líquido contenido en un recipiente **abierto** (fig. 8-1), tomando el punto 1 a un nivel cualquiera y el punto 2 en la superficie, donde la presión es la atmosférica.

La conclusión es la siguiente:

La presión en el nivel inferior es igual al producto del peso específico del líquido por la variación de altura entre los puntos considerados más la presión que se agrega al sistema; en este caso la presión atmosférica.

$$P = \rho \cdot h + P_{\text{atm}}$$

Principio de Pascal

Toda presión ejercida en un punto de una masa líquida es transmitida con igual intensidad en toda dirección y sentido. Este enunciado del principio de Pascal es de fundamental importancia para entender luego el funcionamiento del aparato circulatorio. Así en el ejemplo de la figura 8-2, en el que un líquido llena un tubo horizontal cerrado en ambos extremos, al aplicar una presión sobre el extremo izquierdo la misma se transmite tanto al extremo derecho como a las paredes laterales del mismo. La fuerza aplicada por unidad de superficie será la misma en cada caso **mientras el líquido permanezca en reposo**.

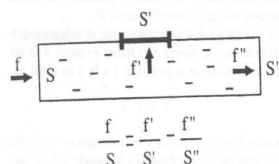


Fig. 8-2. El tubo está cerrado en ambos extremos. La presión ejercida sobre el izquierdo se transmite de manera uniforme en todas direcciones.

Ecuación general del estado gaseoso

Dada una cierta masa de cualquier gas es posible comprobar que

$$P \cdot V/T = K$$

donde T es la temperatura absoluta en grados Kelvin, P la presión, V el volumen ocupado y K una constante cuyo valor es

$$K = n \cdot R$$

siendo n el número de moles involucrado y R la denominada constante general del estado gaseoso

$$R = 8,1341 \text{ Joule/} (^{\circ}\text{K} \cdot \text{mol})$$

Leyes de Boyle-Mariotte y Charles Gay-Lussac

Son dos aplicaciones particulares de la ecuación general del estado gaseoso.

La ley de Boyle-Mariotte dice que el producto de la presión por el volumen de cierta masa de gas, a una temperatura fija, es una constante (K):

$$P \cdot V = K$$

La ley de Charles o Gay-Lussac relaciona el volumen y la temperatura absoluta, a una presión fija y establece que:

$$V = K \cdot T \quad \text{o también} \quad V/T = K$$

Presiones parciales. Ley de Dalton

Supongamos que en cuatro recipientes de volúmenes iguales (V) se hallan cuatro gases a la misma presión (P) y temperatura (T), esto implica que el número de moles (o moléculas) de cada especie por unidad de volumen es el mismo (fig. 8-3).

Si trasladamos los 4 gases a un único recipiente del mismo volumen sin cambiar T, es evidente

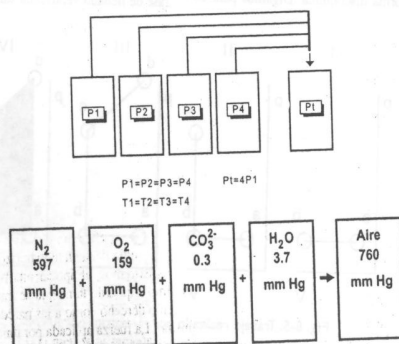


Fig. 8-3. Ley de Dalton de las presiones parciales.

que la presión será cuatro veces mayor, ya que los choques moleculares contra la pared del recipiente serán cuatro veces mayores. Cada gas contribuye a la presión total con un 25% y llamaremos a esto presión parcial del gas en la mezcla. Supongamos ahora que la presión que ejerce cada gas individualmente en su recipiente de origen no sea la misma. Demos como ejemplo cuatro recipientes iguales conteniendo nitrógeno a 597 mm Hg, oxígeno a 159 mm Hg, CO_2 a 0,3 mm Hg y vapor de agua a 3,7 mm Hg (figura). Si ahora los trasladamos a un único recipiente de igual volumen la presión que se observará será la suma de las presiones registradas en cada recipiente original:

$$PT: 597 + 159 + 0,3 + 3,7 = 760 \text{ mm Hg}$$

Esto muestra que la presión parcial de un gas en una mezcla es igual a la que tendría dicha masa de gas si sola ocupara la totalidad del volumen. Podemos además decir que la presión total de un gas es igual a la suma de las presiones parciales de las sustancias que la componen (ley de Dalton).

¿CÓMO CALCULAR LA PRESIÓN PARCIAL DE UN GAS?

La atmósfera terrestre, excluyendo el vapor de agua, está compuesta por una mezcla de gases en la siguiente proporción:

O_2 : 21%

N_2 : 78%

Otros gases: 1%

Para determinar la presión ejercida por cada uno de estos gases, conociendo la presión barométrica, realizamos un sencillo cálculo:

Presión parcial de un gas = Presión barométrica $\cdot$ fracción del gas

Presión parcial del O_2 = 760 mm Hg $\cdot$ 21% = 160 mm Hg

la cual la probabilidad de pasaje del gas hacia la fase acuosa es igual a la probabilidad de salida. En estas condiciones la concentración c alcanzada por el gas en la fase líquida es directamente proporcional a su presión parcial (P) en la fase gaseosa (ley de Henry).

$$c = K \cdot P$$

donde K es el denominado coeficiente de solubilidad, propio de cada gas y que depende fuertemente de la temperatura. La concentración de un gas en un líquido se expresa generalmente como la presión parcial de dicho gas necesaria en una fase gaseosa en contacto con dicho líquido para alcanzar el estado de equilibrio. Veamos un ejemplo: si un recipiente con agua se halla en equilibrio con el aire atmosférico, diremos que las concentraciones (presiones) de dichos gases en el agua son las antes mencionadas para la composición atmosférica.

El coeficiente de solubilidad varía de gas en gas. Los más importantes en fisiología respiratoria son (a 37°C):

O_2 : 0,023

CO_2 : 0,58

N_2 : 0,012

CO : 0,018

He: 0,008

Difusión. Ley de Graham. Ley de Fick

La difusión gaseosa es un proceso por el cual un gas homogeneiza su concentración en una mezcla de gases o en un líquido. Cuando se considera la difusión de un gas en otro gas es aplicable la ley de Graham que dice que la velocidad de difusión (vd) del gas es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular (PM)

$$vd = C/\sqrt{PM}$$

Biofísica elemental de la interfase líquido-gas. Propiedades de los gases en solución. Ley de Henry

Un gas puesto en contacto con un líquido, tiende a disolverse en el mismo. Al cabo de un cierto tiempo se llegará a una situación de equilibrio en

donde C es una constante de proporcionalidad. La ley de Graham es relativamente importante en fisiología respiratoria, donde la ley más significativa es la de Fick que relaciona la difusión de un gas en un líquido o a través de una membrana que separa un gas de un líquido con la distancia y los gradientes de concentración.

Recordemos que en el caso de las soluciones se observa un flujo neto de soluto desde la zona más concentrada hacia la menos concentrada. En estas condiciones el flujo de difusión (J) está dado por:

$$J = D \cdot (\Delta C / \Delta x)$$

donde D es el coeficiente de difusión, ΔC la diferencia de concentración y Δx la distancia que separa los puntos considerados. Cuando la difusión se produce en fase gaseosa, es cómodo reemplazar las concentraciones por presiones parciales (P). Si la difusión se produce a través de una membrana podemos considerar la superficie (S) de la misma y la ecuación quedará expresada de la siguiente forma:

$$J = (S/Dx) \cdot D \cdot \Delta P$$

D , el coeficiente de difusión, depende de la solubilidad y del peso molecular del gas considerado.

$$D = \text{Solubilidad} / \sqrt{PM}$$

En el organismo, debido a las dificultades para medir espesor (Dx) y la superficie (S) de la membrana alveolar, se combinan D , S y Dx en una constante llamada DL (diffusion lung).

De tal forma que:

$$J = DL \cdot \Delta P$$

Por lo tanto:

$$J/\Delta P = DL$$

DL es también llamada conductancia o admittancia y representa la inversa de la resistencia (R) del sistema (ver, más adelante, ley de Poiseuille).

Si expresamos lo anterior en función de la resistencia pulmonar (RL), debemos invertir la relación: $DL = 1/RL$ donde RL es resistencia total de la difusión en el pulmón.

La RL dependerá a su vez de 2 factores: RM (resistencia de la membrana alveolar) y RS (resistencia ofrecida por el factor sanguíneo).

$$RL = RM + RS$$

o bien siendo DL la difusión pulmonar, DM la difusión en la membrana y FS el factor sanguíneo tenemos:

$$1/DL = 1/DM + 1/FS$$

La difusión neta implica la existencia de un gradiente de concentración y por consecuencia la presencia de por lo menos dos gases que difunden uno en el otro. Los coeficientes de difusión de los gases varían con la composición de las mezclas en las que difunden, dependiendo de las relaciones de las fases moleculares de los gases en presencia. Si las moléculas tienen masas similares (O_2 y N_2) las velocidades de transporte son similares. Una situación frecuente, en particular en los alveolos, es la existencia de un gradiente de concentración de dos gases (O_2 y CO_2) difundiendo en un tercero (N_2) que está inicialmente en concentración igual en todos los puntos (gas solvente). Si la velocidad de difusión de los dos primeros gases no es igual aparece un gradiente de concentración para el N_2 que difunde a su vez a favor de dicho gradiente.

Leyes hidrostáticas. Su importancia en la circulación y la respiración

Las leyes arriba descritas son de importancia en la fisiología cardio-respiratoria. La presión arterial y venosa, los cambios de estos parámetros con la postura, las presiones intrapulmonares y pleurales, las presiones de los gases respiratorios en la mezcla respiratoria y la difusión alvéolo-capilar, no pueden ser explicados sin el conocimiento de estas leyes.

Presión arterial

La actividad cardíaca aplica sobre la masa sanguínea una presión resultante de su actividad mecánica. Esta presión se transmite a las arterias y venas siendo el origen de la presión arterial y venosa.

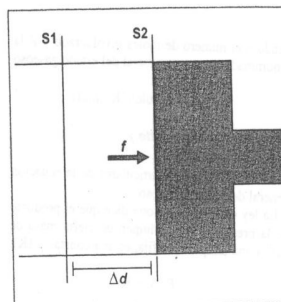


Fig. 8-4. Volumen barrido por la fuerza f para ir de 1 a 2.

nosa. Generalmente se conoce como **presión arterial** a la transmitida sobre la pared lateral de la arteria y resultante de la actividad cardíaca. Como la sangre se encuentra en movimiento hay una caída de la presión a lo largo del sistema, contrariamente a lo que ocurre con un líquido en reposo. La presión arterial oscila, debido a la actividad pulsátil del corazón, entre un valor máximo (alrededor de 130 mm Hg) y un valor mínimo (aproximadamente 80 mm Hg).

El corazón es una bomba pulsátil que realiza un trabajo en forma discontinua. Digamos para co-

menzar que el trabajo realizado durante el desplazamiento de una masa líquida sometida a una presión constante P es igual al producto de dicha presión por el volumen barrido V .

En la figura 8-4 se observa que el volumen desplazado por la fuerza f al hacer avanzar a la columna líquida de la posición 1 a la 2 es igual a:

$$V = S \cdot e$$

donde S es la sección y e la distancia recorrida. Por otro lado, el trabajo (L) realizado por la fuerza f es:

$$L = f \cdot e$$

Dividiendo miembro a miembro:

$$V/L = S/f \quad \text{y} \quad f/S = L/V$$

de donde:

$$P = L/V \quad \text{y} \quad L = P \cdot V$$

El trabajo realizado por el ventrículo izquierdo se obtiene del denominado diagrama de presión-flujo. La figura 8-5 representa esquemáticamente un diagrama del trabajo realizado por el ventrículo izquierdo. (para obtener la presión ventricular P_v , debe agregarse a la presión media aórtica la energía cinética que tiene la sangre durante el período expulsivo ventricular).

En la fase I la curva representa el trabajo realizado por la sangre sobre el ventrículo, durante la fase de llenado ventricular (aumento de volumen

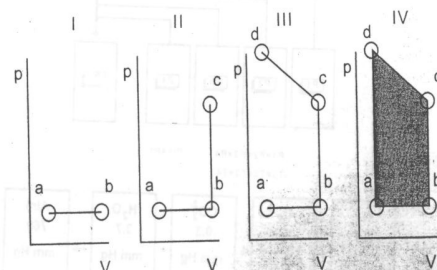


Fig. 8-5. Trabajo realizado por el ventrículo izquierdo.

con poco cambio de la presión). En la fase II se produce la contracción isovolumétrica durante la que no se realiza trabajo ($\Delta V=0$) pero el músculo cardíaco almacena energía. En la fase III el corazón realiza trabajo entregando a la sangre la energía necesaria para su expulsión. Finalmente en la fase IV tampoco se realiza trabajo, pero se recupera la energía elástica almacenada. La zona sombreada representa al trabajo mecánico neto del ventrículo en un ciclo cardíaco.

Presión venosa

Al considerar la presión arterial y venosa en el hombre debemos tener en cuenta dos factores:

- 1) La presión debida a la actividad cardíaca.
- 2) La presión hidrostática que aparece en toda columna líquida.

En un individuo acostado el segundo factor es de escasa importancia y en lo que hace a la presión arterial aún en la posición vertical la contribución de la presión hidrostática es poco importante. Este no es el caso para la presión venosa, como veremos en el punto siguiente.

La distancia entre el tobillo y el corazón puede ser estimada en digamos 1,5 metros. En un individuo parado la columna líquida representada por el sistema venoso tendrá dicha altura. Si aceptamos un peso específico relativo de 1 para la sangre y de 13.6 para el mercurio llegamos a la conclusión que una columna sanguínea de 150 cm equivale a 11 cm Hg.

Cambios posturales. Importancia en las presiones arteriales y venosas

Cuando un individuo se pone de pie, importantes mecanismos regulatorios (ver más adelante) se ponen en marcha para regular la presión arterial

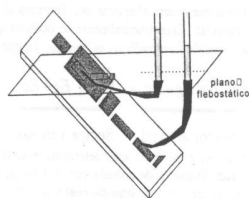


Fig. 8-6. El plano flebotático atraviesa el tórax a la altura del cuarto espacio intercostal.

de manera que no se registren cambios importantes. No ocurre lo mismo con la presión venosa, dados por sus valores mucho más bajos (alrededor de 10 mm Hg en el hombre acostado, en las grandes venas).

Para medir la presión venosa se inserta un tubo manométrico lateralmente en el vaso. Más modernamente la medición se realiza por medio de un transductor de presión electromagnético, previamente calibrado con un manómetro convencional. Para obtener valores comparables de la presión venosa en un mismo o en distintos individuos y debido al peso de la columna sanguínea, se mide la altura h de la columna líquida respecto de un plano de referencia. Éste (plano flebotático) es aquel que pasa transversalmente de un lado al otro del tórax a nivel del cuarto espacio intercostal (fig. 8-6). Como consecuencia de lo antes expresado, las presiones arteriales y venosas se modifican con los cambios de postura debido a las variaciones del componente hemostático. Más adelante estudiaremos las fuerzas responsables de asegurar el retorno venoso.

◆ Cuadro 8-2. Presiones parciales en aire atmosférico, alveolar y espirado

	Aire atmosférico	Aire alveolar	Aire espirado
N_2	597	569	566
O_2	159	104	120
CO_2	0,3	40	27
H_2O	3,7	47	47

Gradientes de presión gaseosa transpulmonar

En un hombre en reposo alrededor de 500 ml de aire entran y salen de los pulmones en cada ciclo inspiración-espiración. El cuadro 8-2 muestra las presiones parciales de los gases en el aire atmosférico, alveolar y espirado:

Una primera observación es que el aire en el alvéolo se satura con agua. La segunda es que en el aire alveolar la concentración de O_2 es menor y la de CO_2 mayor que en el aire atmosférico. Los intercambios gaseosos a nivel pulmonar se cumplen por difusión. Los gradientes que existen son los indicados en la figura 8-7.

Difusión alveolocapilar

La difusión de los gases en la membrana alveolocapilar, la sangre y los tejidos se distingue por lo siguiente: a) es 100.000 veces más lenta que en la fase gaseosa, debido a las interacciones fuertes entre las moléculas del gas y del solvente. b) La misma se realiza en los espacios libres entre las moléculas del líquido y su velocidad es inversamente proporcional a la viscosidad del medio. c) Los coeficientes de difusión de los principales gases en los líquidos son similares, contrariamente a lo que ocurre con los coeficientes de solubilidad. La velocidad de difusión (vd) de un gas a través de una membrana estará dada por:

$$vd = D \cdot \frac{\Delta P \cdot S}{\Delta x \cdot PM}$$

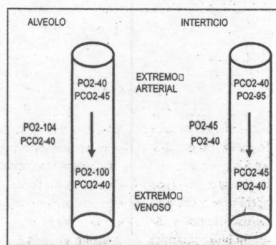


Fig. 8-7. Gradientes gaseosos pulmonares.

donde

D : coeficiente de difusión;
 ΔP : diferencia de presión parcial;
 S : superficie de difusión;
 Δx : espesor de la membrana;
 PM : peso molecular de la especie que difunde
 En una primera aproximación podemos considerar que la difusión de los gases en los tejidos biológicos es similar a la difusión en el agua.

DINÁMICA DE FLUIDOS

Se denomina fluido a toda sustancia que se deforma de manera continua al actuar sobre ella una fuerza tangencial llamada también tensión de corte. Los fluidos incluyen a los líquidos y a los gases.

Elementos de la dinámica de fluidos aplicables a la función cardiovascular y respiratoria

Iniciaremos nuestro estudio considerando el desplazamiento de un líquido ideal en el interior de un sistema tubular rígido cerrado. En un líquido ideal en movimiento no hay pérdida de energía por frotamiento. Por ello en el sistema de la figura 8-8, una vez el líquido puesto en movimiento continuaría circulando por tiempo indefinido dado que, no existiendo fricción, no hay pérdida de energía. Esta situación es por supuesto imposible de realizar experimentalmente, pues en todo líquido real hay pérdidas por frotamiento. Sin embargo analizaremos por el momento, por razones

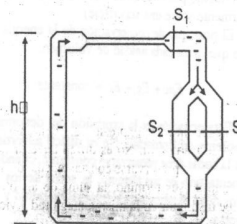


Fig. 8-8. Sistema para circulación perpetua de un líquido ideal.

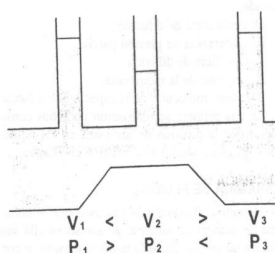


Fig. 8-9. Tubo de Venturi.

didácticas, el comportamiento del líquido ideal arriba definido.

Principio de Bernoulli. Efecto Venturi

La energía total de un líquido en movimiento presenta tres componentes: 1) La resultante de un trabajo realizado sobre el sistema (por ejemplo el trabajo cardíaco), que se manifestará en la presión lateral sobre las paredes del tubo (energía de presión lateral, Epl), 2) La energía potencial gravitatoria (Eg), que dependerá de la altura de la columna líquida con respecto a un plano de referencia, y 3) La energía cinética (Ec) representada por la velocidad del líquido considerado (recordemos que se llama presión P al efecto producido por una fuerza f que actúa perpendicularmente sobre una superficie).

El principio de conservación de la energía exige que, para cada unidad de volumen:

$$Epl + Eg + Ec = \text{constante}$$

Esta ecuación es la expresión del denominado teorema de Bernoulli. No es difícil advertir que si la suma debe preservarse constante, cuando aumenta uno de sus términos, la suma de los otros dos debe disminuir en la misma magnitud y viceversa.

En un tubo horizontal donde la energía gravitacional no cambia, la expresión se reduce a:

$$Epl + Ec = \text{constante}$$

Esto se expresa diciendo que en un estrechamiento la velocidad del líquido (energía cinética) aumenta, mientras que la energía de presión (presión lateral) disminuye. El fenómeno se visualiza en el denominado tubo de Venturi (fig. 8-9). La altura de la columna líquida es proporcional, en cada sector, a la presión lateral respectiva.

DESARROLLO DEL TEOREMA DE BERNOULLI

Partiendo de la expresión del teorema de Bernoulli, dividimos cada término por la unidad de volumen:

$$Epl/V + Eg/V + Ec/V = \text{constante}$$

La Epl dijimos que es el trabajo aplicado sobre cada unidad de volumen y, recordando que el trabajo ejercido sobre un líquido es igual al producto presión por volumen, tenemos:

$$Epl = PV$$

Además, por el teorema general de la hidrostática:

$$Ep \text{ (energía potencial gravitatoria)} = m \cdot g \cdot h$$

donde m es la masa y h la distancia al plano de referencia. Además:

$$Ec \text{ (energía cinética)} = 1/2 \cdot m \cdot v^2$$

donde v es la velocidad. Reemplazando cada término por sus equivalentes:

$$PV/V + m \cdot g \cdot h/V + 1/2 \cdot m \cdot v^2/V = \text{constante}$$

Simplificando cada término:

$$P + \rho \cdot h + 1/2 \cdot \rho \cdot v^2 = \text{constante}$$

Presión lateral Presión cinética
Presión gravitatoria o hidrostática

En una columna líquida, en el nivel superior, la presión gravitatoria es máxima y la hidrostática mínima; a medida que nos acercamos al nivel inferior, la presión gravitatoria decrecerá y la presión hidrostática tenderá a ser máxima. La suma de las presiones lateral, hidrostática y cinética, que llamaremos presión hidrodinámica, es constante en un líquido ideal en movimiento.

Aplicación del Teorema de Bernoulli al árbol vascular. Ley de Poiseuille

Veremos que ocurre al aplicar este Teorema al árbol vascular: Experimentalmente se observa que el teorema de Bernoulli no se cumple, ya que

$$Epl + Eg + Ec > Epl + Eg + Ec$$

Sector arterial Sector venoso

¿Cuál es el término que determina esta desigualdad? Digamos de entrada que el dato central es que la sangre es un líquido real y no ideal. Es por ello que hay pérdida de energía por frotamiento. Consideremos el aparato vascular in situ en un individuo de pie.

Si $h_1 = h_2$, luego

$$Eg \text{ arterial} = Eg \text{ venosa}$$

Además, como la velocidad de la sangre a nivel de la aorta y las venas cavas es aproximadamente la misma, luego:

$$Ec \text{ arterial} = Ec \text{ venosa}$$

Por lo tanto, la ecuación quedará reducida a la siguiente expresión:

$$Epl_a > Epl_v \quad \text{y} \quad P_a \cdot V > P_v \cdot V$$

siendo P_a = presión arterial y P_v = presión venosa. Dividimos ambos miembros por el volumen y simplificando tenemos que:

$$P_a > P_v$$

Esta desigualdad podrá ser transformada en igualdad, si al primer miembro se le sustrae un factor al cual llamamos presión disipada (P_d) o el mismo es agregado al segundo miembro:

$$P_a - P_d = P_v$$

Por lo tanto:

$$P_a - P_v = P_d$$

y la diferencia de presión arteriovenosa

$$(dP) = P_d$$

La relación entre la P_d y los elementos de un sistema hidráulico, en el que un líquido circula en un circuito tubular, se puede estudiar experimentalmente y los factores que la determinan son el caudal (volumen que pasa por una sección dada en la unidad de tiempo; la longitud del sistema, la viscosidad del líquido que circula, su concepto será tratado más adelante) y el radio del tubo. Además:

- A mayor caudal (Q), mayor P_d
- A mayor longitud (l), mayor P_d
- A mayor viscosidad (η) mayor P_d
- A mayor radio (r) menor P_d

Luego

$$P_d \text{ o } dP \text{ es proporcional a } (Q \cdot l \cdot \eta)/r$$

De aquí despejamos el caudal:

$$Q \text{ es proporcional a } (dP \cdot r^4)/l \cdot \eta$$

Y agregando a la ecuación algunas constantes experimentales para establecer la igualdad, obtenemos la llamada ley de Poiseuille o ley del caudal:

$$Q = \frac{dP \cdot \pi \cdot r^4}{4 \cdot l \cdot \eta}$$

Una forma abreviada de expresarla es la siguiente:

$$Q = dP/R \quad R = dP/Q$$

siendo $R = (8 \cdot l \cdot \eta)/(\pi \cdot r^4)$

De los factores de resistencia, la viscosidad dependerá de las propiedades del contenido (la sangre) y todos los demás factores dependerán del continente (la pared vascular); a éstos últimos los llamamos **hidrancia**.

Una conclusión central de lo anterior es que, en el caso de un líquido real como la sangre, el principio de conservación de la energía exige que, para cada unidad de volumen, se cumpla:

$$Epl + Eg + Ec + Ed = \text{constante}$$

donde Ed representa la energía de disipación.

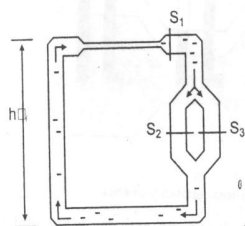


Fig. 8-10. En las ramas, la velocidad depende del área de sección sumada que representan.

Ley (ecuación) de continuidad.
Velocidad y caudal sanguíneos

Dado que la sangre es, como todos los líquidos, incompresible, el caudal que atraviesa cualquier sección del lecho vascular debe ser el mismo. El caudal Q es igual al producto del área de sección (S) por la velocidad (v).

$$Q = S \cdot v = \text{superficie} \cdot (\text{espacio/tiempo}) = \text{volumen/tiempo}$$

A lo largo de un tubo de sección constante, la velocidad evidentemente no varía. Si la sección aumenta, la velocidad disminuye y viceversa; si la sección disminuye la velocidad aumenta.

Cuando un tubo se bifurca, la velocidad en las ramas depende del área de sección sumada que representan.

Es por ello que en el caso de la figura 8-10, como $S_2 + S_3 > S_1$ y $S_2 = S_3$ se cumple que:

$$V_1 > V_2 = V_3$$

Es por esto que la velocidad de la sangre disminuye desde el corazón hacia los capilares, ya que la sección total del lecho vascular aumenta y luego aumenta desde los capilares hasta la aurícula derecha, ya que la sección total disminuye.

En fisiología cardiovascular, el caudal es denominado **volumen minuto** o **gasto cardíaco**. El

mismo dependerá de la descarga sistólica DS , volumen eyectado en cada contracción y de la frecuencia cardíaca (Fc):

$$Q = DS \cdot Fc$$

Si damos los valores medios observados obtenemos el siguiente resultado:

$$Q = 70 \text{ ml} \cdot 70/\text{minuto}$$

$$Q = 4.900 \text{ ml/minuto}$$

Es decir, alrededor de cinco litros por minuto.

Si aplicamos lo anterior a la fisiología respiratoria, podemos calcular:

$$\begin{aligned} \text{Ventilación pulmonar} &= \text{Volumen corriente} \cdot \text{Frecuencia respiratoria} \\ 500 \text{ ml} \cdot 15 \text{ resp./min} &= 7.500 \text{ ml/min} \\ \text{Ventilación alveolar} &= (\text{Vol. corriente} - \text{Espacio muerto}) \cdot \text{Frec. respiratoria} \\ (500 \text{ ml} - 150 \text{ ml}) \cdot 15 \text{ resp./min} &= 5.250 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

Viscosidad. Corriente o flujo laminar

Los líquidos reales presentan una resistencia al movimiento debido a la fricción molecular que el desplazamiento induce.

Redefinamos **caudal**: dado un líquido en movimiento en el interior de un tubo se llama caudal o flujo al volumen que atraviesa una sección transversal cualquiera del mismo en la unidad de tiempo.

$$\text{Caudal } (Q) = \text{volumen/tiempo}$$

Para mantener a un líquido real en circulación se necesita realizar un cierto trabajo (con gasto de energía) ya que existe una cierta resistencia al desplazamiento. Esta resistencia es una propiedad común a todos los líquidos reales que se conoce con el nombre de **viscosidad** (η). Un líquido ideal será aquél en que la viscosidad es nula. La energía necesaria para mantener el movimiento puede provenir de una bomba (en el caso del aparato circulatorio el corazón) que genere una diferencia de presión (P) entre los extremos del sistema. Experimentalmente se observa que:

$$Q = P/R$$

donde R expresa la resistencia al flujo que depende de la viscosidad del líquido y de las características del sistema tubular (especialmente su largo y diámetro).

El movimiento de un líquido real en el interior de un tubo puede presentar diversas características. Un tipo de flujo, observable en el aparato circulatorio, es el **flujo laminar**. Cuando el líquido moja la pared las moléculas en contacto con la misma no se mueven. Por el contrario, la velocidad en el eje del vaso es máxima. Podemos visualizar el fenómeno diciendo que el líquido se desplaza como si estuviera constituido por infinitos tubos concéntricos, que se mueven con velocidad creciente de la pared hacia el centro del vaso.

Como ya hemos visto, Poiseuille determinó experimentalmente que cuando un líquido de viscosidad η circula con flujo laminar en un tubo rígido de longitud l y radio r se cumple que:

$$Q = (dP/\eta) \cdot (\pi \cdot r^4/8 \cdot l) \quad (\text{Ley de Poiseuille})$$

siendo:

$$(\pi \cdot r^4/\eta \cdot 8 \cdot l) = 1/R$$

En el caso del flujo laminar la viscosidad expresa la fuerza (f) necesaria para que dos capas líquidas de superficie S , separadas por una distancia Δd se desplacen, una con respecto a la otra, con una cierta velocidad relativa Δv . Podemos escribir que

$$f = \eta \cdot S \cdot \Delta v/\Delta d$$

A la relación f/S la llamamos **tensión de deslizamiento** (*shear stress*)

Entonces

$$\eta = (f/S)/(\Delta v/\Delta d)$$

donde $\Delta v/\Delta d$ es la velocidad de deslizamiento (*shear rate*).

Las unidades utilizadas para medir la viscosidad de un fluido son:

$$(\text{Newton/m}^2)/(\text{m/s}) \cdot \text{m} = \text{Poiseuille}$$

La unidad tradicionalmente utilizada era el Poise.

La equivalencia entre ambos sistemas de unidades es:

$$1 \text{ Poiseuille} = 10 \text{ Poise}$$

$$\text{Viscosidad del agua a } 20^\circ\text{C: } 0,001 \text{ Poiseuille}$$

$$\text{Viscosidad del agua a } 37^\circ\text{C: } 0,0007 \text{ Poiseuille}$$

La viscosidad de la sangre varía al variar, por ejemplo, la temperatura corporal, el hematocrito o el calibre del vaso sanguíneo.

En los vasos de diámetros menores a 1 mm la viscosidad efectiva de la sangre es un 50% menor que en los vasos de mayor calibre. Esto se debe a la tendencia de los glóbulos rojos de ubicarse en los vasos de pequeño calibre en la parte más rápida de la corriente axial. Este fenómeno se conoce con el nombre de **efecto Fahraeus-Lindqvist** o **efecto Sigma**.

Corriente o flujo turbulento

El flujo de un líquido viscoso a lo largo de un tubo tiende a ser laminar cuando la velocidad es pequeña. Cuando la velocidad supera un cierto límite llamado "velocidad crítica" (v_c) se desordena, produciéndose remolinos que aumentan la resistencia al flujo. En tal caso se dice que el líquido fluye con régimen turbulento.

El pasaje de flujo laminar a turbulento no depende solamente de la velocidad y Reynolds determinó experimentalmente un coeficiente, conocido por número de Reynolds (NR) que las vincula:

$$NR = (v \cdot \delta \cdot d)/\eta$$

donde v es la velocidad del líquido, δ su densidad, η su viscosidad y d el diámetro del tubo. Experimentalmente se observa que cuando el valor de NR es menor que 2.000 el flujo es laminar, mientras que si es superior a 3.000, es turbulento. Para valores comprendidos entre 2.000 y 3.000, existe una zona de transición en la cual el flujo es inestable y puede pasar de un régimen a otro. Cuando la turbulencia alcanza magnitud suficiente, se producen ruidos audibles, útiles en el diagnóstico médico. Debe aclararse aquí que si bien la turbulencia produce ruidos, no todos los ruidos

circulatorios son necesariamente debidos a turbulencia.

Propiedades hemodinámicas de los líquidos circulantes

La sangre es una suspensión de elementos celulares en una solución acuosa de electrolitos y no electrolitos (plasma). El plasma tiene una viscosidad de 1,8 veces la del agua. En el caso de la sangre, la viscosidad es muy variable (de 2 a 15 veces la del agua) dependiendo de diversos factores. Cuando aumenta el hematocrito se eleva la viscosidad relativa, siendo ese efecto menor cuando la sangre circula a través de vasos de menor diámetro. La temperatura también modifica la viscosidad de la sangre. A 0°C el plasma es aproximadamente 2,5 veces más viscoso que a 37°C.

Como ya hemos visto el aparato circulatorio está constituido por una bomba, el corazón, y un sistema tubular dividido en dos circuitos, uno mayor o sistémico y otro menor o pulmonar. La figura 8-11 esquematiza la variación del radio de los vasos en función de la distancia al corazón. Los valores de los radios disminuyen desde 10 mm para la aorta a 0,02 para las arteriolas y 0,008 para los capilares. A partir de las vénulas el diámetro comienza a aumentar nuevamente y a nivel de la vena cava llega a 12,5 mm.

Cuando una arteria se bifurca si bien el diámetro de cada rama emergente es menor que el de la originaria, el área sumada de la sección transver-

sa de las ramas sobrepasa a la del vaso original. La suma de las secciones de las ramas, a una cierta distancia del ventrículo se llama sección total del lecho vascular (St).

La figura anterior representa la variación de la sección total del lecho vascular en función de la distancia d al ventrículo. La sección total varía desde 3 cm² para la aorta hasta 1.800 cm² (aproximadamente) en los capilares.

Efectos Pitot y Venturi. Su aplicación a la circulación

Lo que veremos a continuación nos permitirá ver nuevamente, desde otro ángulo, lo analizado al describir la aplicación del Teorema de Bernoulli a la circulación sanguínea.

Hemos dicho que para asegurar la circulación de un líquido real a través de un tubo es necesaria una diferencia de presión entre los extremos. La palabra presión es generalmente empleada cuando se habla de la energía mecánica de fluidos, con cierta imprecisión. Es necesario clarificar este punto para no caer en errores conceptuales. La energía total en un líquido en movimiento (Et) es, como ya vimos, la suma de las denominadas energía cinética (Pc) y energía estática (Es).

$$Et = Ec + Es$$

Podemos expresar cada una de estas formas de energía como una presión. Tendremos entonces:

SECCION TOTAL □ DEL LECHO

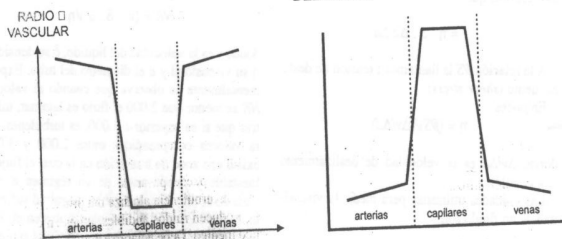


Fig. 8-11. Variación del radio del área de los vasos en función de su distancia al corazón.

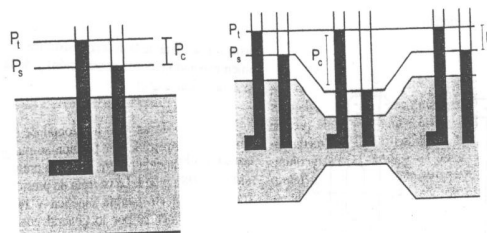


Fig. 8-12. Forma de medir las presiones total, estática y cinética.

$$Pt = Pc + Ps$$

La presión estática Ps se divide a su vez en dos términos: la presión estática efectiva o presión lateral (P) y la presión estática potencial de gravedad Pg .

$$Ps = P + Pg \quad \text{luego} \quad Pt = Pc + (P + Pg)$$

La figura 8-12 muestra cómo se pueden medir las presiones total (Pt), estática (Ps) y cinética (Pc) en un fluido ideal en movimiento.

Consideremos por el momento la presión estática potencial gravitatoria como nula (tubo horizontal). En este caso $Ps = P$. El tubo acodado, llamado tubo de Pitot, nos permite ver que la pre-

sión cinética Pc está asociada a la velocidad de escurrimiento.

Al producirse un estrechamiento en el tubo parte de la energía estática se transforma en cinética. El gradiente de presión (dP) que asegura la circulación de un fluido entre dos puntos es igual a la diferencia de presión total entre dichos puntos (en realidad lo importante es el gradiente energético).

Veamos ahora cómo se manejan los componentes de la presión estática. Como se muestra en la figura 8-13, Ps es la misma en todos los puntos de un fluido inmóvil. En la superficie la energía potencial gravitatoria con respecto al plano del fondo es máxima y la presión efectiva P nula. En el fondo la situación se invierte, pero en todo punto se cumple que:

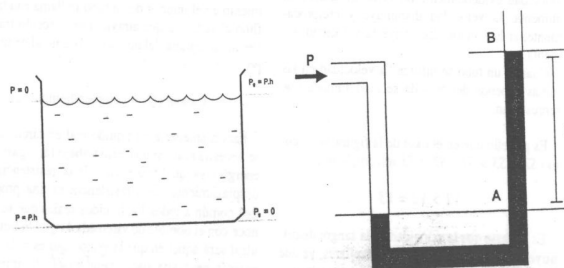


Fig. 8-13. En un líquido inmóvil, Ps es la misma en todos los puntos. El manómetro (derecha) mide la presión por la altura a la que llega una columna líquida.

$$P_s = P_g + P = p \cdot h \quad (p = \text{peso específico})$$

Los tubos en forma de U (manómetros) permiten medir la presión por la altura que alcanza una columna líquida.

Habitualmente se utilizan manómetros de mercurio (Hg). De allí que una unidad de presión muy utilizada es el milímetro Hg. Para medir bajas presiones, como las venosas, se usan columnas de agua ($\rho = 1 \text{ g/cm}^3$) en lugar del mercurio ($\rho = 13.6 \text{ g/cm}^3$). Recordemos que la presión atmosférica es de 760 mm Hg.

Resumiremos diciendo que en un líquido en movimiento la energía total en un punto con respecto a un plano de referencia está dada por tres factores (fig. 8-14).

- 1) La energía cinética expresada en la velocidad del mismo.
- 2) La presión que el líquido ejerce contra las paredes del tubo.
- 3) La energía asociada a la diferencia de nivel entre el punto considerado y el plano de referencia.

$$E_{\text{TOTAL}} = E_p + E_c + E_g$$

Al desplazarse un líquido real pierde energía por fricción (E_f). La misma es utilizada como ya dijimos, para vencer la viscosidad del líquido. El principio de conservación de la energía se expresa:

$$E_{\text{presión}} + E_{\text{cinética}} + E_{\text{posición}} - E_{\text{fricción}} = \text{constante}$$

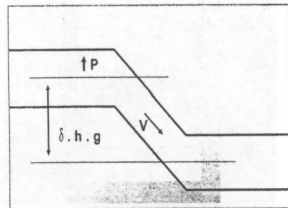


Fig. 8-14. Líquido en movimiento. Factores que determinan la energía total en un punto.

Si el líquido es ideal, es decir si la viscosidad es nula, $E_f = 0$. Entonces tenemos (como ya hemos visto) la expresión clásica del denominado teorema de Bernoulli:

$$E_{\text{presión}} + E_{\text{cinética}} + E_{\text{posición}} = \text{constante}$$

En el caso de un tubo horizontal de diámetro constante, la pérdida por fricción se materializa en una disminución progresiva de la presión ejercida contra la pared. La energía de presión puede transformarse en energía cinética y viceversa. Esto ocurre por lo general cuando hay cambios en el diámetro del tubo.

La figura 8-15 nos muestra lo anterior aplicado, para un líquido real.

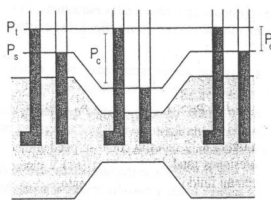


Fig. 8-15. Manómetros colocados en un tubo que cambia de diámetro y por el que se desplaza un líquido real. Obsérvese el incremento relativo de la presión cinética (P_c) en el segmento más delgado.

Al colocar un manómetro acodado en el interior del vaso vimos que la presión fue mayor que la medida lateralmente. Esto se debe a que en el segundo manómetro la energía cinética se transforma en presión (presión hidrodinámica) y se suma a la presión hidrostática. En el caso de la sangre hablamos de presión hemostática (P_s) y presión cinética (P_c) cuya suma es la presión hemodinámica. La presión cinemática en un individuo en reposo es pequeña comparada con la hemostática.

El gráfico de la figura 8-16 muestra las variaciones de la presión a lo largo del árbol circulatorio en un hombre en posición horizontal. Como se puede observar, la mayor caída de presión se pro-

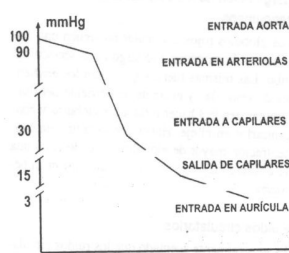


Fig. 8-16. Variaciones de la presión a lo largo del árbol circulatorio.

duce en las arteriolas y capilares. En arterias y venas la variación de presión es pequeña. No sólo el gradiente de presión es mayor en las arteriolas, sino que también es más variable en ellas como resultado de las modificaciones de su calibre.

Fuerzas responsables del retorno venoso

En posición vertical, en reposo, la presión venosa (P) en las venas del miembro inferior aumenta. La misma llega por ejemplo a 100 cm H_2O en una vena superficial del tobillo. Uno puede preguntarse cómo puede en esas condiciones asegurarse el retorno venoso. Lo que ocurre es que en las arterias del miembro inferior se produce el mismo aumento de presión que en las venas, de manera tal que el retorno venoso es posible. No es más que una aplicación del conocido principio del sifón que se muestra en la figura 8-17.

En realidad, como vimos anteriormente, lo importante es la presión total en el sistema. Supongamos que el émbolo aplica en la parte alta del sistema una presión de 120 mmHg. Esta presión se suma a la energía gravitatoria con respecto al nivel de referencia adoptado. El esquema demuestra que, en todo momento, se cumple lo expresado con anterioridad: el líquido se mueve a favor de un gradiente de presión total (la presión cinética P_c se mantiene constante en este ejemplo).

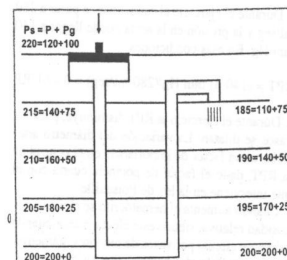


Fig. 8-17. Principio del sifón.

Implicaciones hemodinámicas de las leyes hidrodinámicas

En una primera aproximación, para el estudio de la circulación sanguínea podemos emplear las leyes hidrodinámicas que se acaban de describir. Así tenemos que, en el caso de la circulación:

$$Q = dP/R$$

donde Q es el caudal o débito cardíaco, dP la diferencia de las presiones existente en el comienzo de la aorta y en la entrada a la aurícula, y R la resistencia periférica del sistema. Este último parámetro puede variar al hacerlo los factores de los que depende ($1/R = \pi \cdot r^4 / 8 \eta l$). A veces se utiliza la resistencia periférica total (RPT), definida como la "resistencia" ofrecida al flujo por todo el lecho vascular periférico. Se la suele determinar a partir de las mediciones de las presiones aorta-cava y del volumen minuto. La comparación de la RTP de un paciente, en diferentes circunstancias, hace posible estimar la variación del lecho vascular periférico. Así, por ejemplo, para un hombre sano en reposo aceptamos un caudal de 5 L/minuto, lo que equivale a 83 ml/seg. Siendo las presiones media en la aorta de 100 mm Hg y de 5 mm Hg para la vena cava, tenemos:

$$RPT = (100 - 5) \text{ mm Hg} / (83 \text{ ml/seg}) = 1,14 \text{ URP}$$

URP: unidad de resistencia periférica.

Durante el ejercicio el caudal puede pasar a 280 ml/seg y la presión en la aorta puede llegar a 140 mm Hg. En esas condiciones:

$$RPT = (140-5) \text{ mm Hg} / (280 \text{ ml/seg}) = 0,47 \text{ URP}$$

Durante el ejercicio la RPT disminuye, pues los vasos se dilatan. La variación del diámetro arterial es un factor de importancia en el control de la RPT, dado el factor de potencia cuarta con el que interviene en la ley de Poiseuille.

Cuando aumenta el hematocrito se eleva la viscosidad relativa, siendo este efecto menor cuando la sangre circula por vasos de menores diámetros. La disminución del hematocrito en ciertas anemias se traduce a su vez en un aumento de la velocidad circulatoria. También es de destacar que una dilatación súbita del calibre arterial se traduce en un aumento local de presión. Contrariamente un estrechez en un vaso induce un aumento de la velocidad circulatoria. Estos hechos tienen importancia en la fisiopatología de las dilataciones vasculares (aneurismas) y en las consecuencias de la reducción del calibre vascular.

Líquidos newtonianos y no newtonianos

La ley de Poiseuille establece una relación lineal entre la presión y el flujo. Esto es así en el caso de los denominados líquidos "newtonianos", como el agua, en los que la viscosidad es constante e independiente de la velocidad y del tamaño de los tubos. Sin embargo las cosas son distintas en el caso de la circulación sanguínea en los capilares, en el que la relación caudal/flujo no es lineal. Un fluido que no cumple la ley de Poiseuille es considerado un "líquido no newtoniano". Para el mismo definimos la viscosidad relativa que es la relación entre su flujo y el del agua, en condiciones similares.

Cuando la sangre circula a través de vasos muy pequeños (< 500 μ m), la viscosidad relativa disminuye. Al circular por vasos del mismo tamaño de los eritrocitos, estos tienden a ocluir el vaso. No obstante y debido a lo fácil de la deformación de las células éstas pueden circular aún a través de vasos de menor sección.

En los vasos pequeños los eritrocitos tienden a desplazarse hacia el eje del tubo. Esto es lo que se denomina "acumulación axial", responsable en parte de la viscosidad irregular de la sangre.

Marginación de los corpúsculos sanguíneos

Los glóbulos rojos al circular no siguen una distribución homogénea a lo largo de la sección del tubo. Las mismas fuerzas que crean los gradientes de velocidad y el frente de corriente del flujo laminar tiende a hacer rotar a los glóbulos y concentrarlos en el eje. Habrá por lo tanto una concentración mayor de glóbulos, y por lo tanto una viscosidad mayor, en el eje del tubo que en la periferia.

Ruidos circulatorios

Es generalmente aceptado que los ruidos circulatorios son al menos en parte debidos al pasaje del flujo circulatorio desde un régimen laminar a un régimen turbulento. Esto es especialmente cierto en el caso de los ruidos de Korotkoff, que se oyen por encima de la arteria braquial, a medida que se reduce la sección con un manguito de presión localizado por encima del codo. Estos ruidos se utilizan para medir la presión arterial de acuerdo a los criterios siguientes: 1) Se aplica presión hasta anular el paso de la sangre. 2) Al comenzar la descompresión la sangre comienza a pasar por el desfiladero y al hallarse luego con una brusca dilatación llega a régimen turbulento, lo que provoca un ruido característico: allí se marca la presión arterial sistólica. 3) Aparece luego una variación de tono cuando el flujo deja de ser intermitente. En este momento se marca la presión diastólica. Cuando se restablece el flujo laminar, los ruidos desaparecen.

Mecánica pulmonar. Flujo aéreo

El aire entra y sale de los pulmones siguiendo los gradientes de presión creados por la expansión reversible de la caja torácica. Las presiones respiratorias son (en reposo, con respecto a la presión atmosférica):

Intraalveolar durante la inspiración: - 3 mm Hg
Intraalveolar durante la espiración: + 3 mm Hg
Intrapleural: - 4 mm Hg

El estudio de la mecánica ventilatoria comprende el análisis de las variaciones de volumen torácico-pulmonares, del débito en las vías aéreas y de

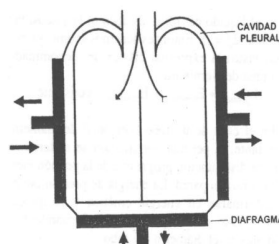


Fig. 8-18. Sistema mecánico ventilatorio.

las presiones aplicadas a estas estructuras. El sistema mecánico ventilatorio (fig. 8-18) comprende:

- Las vías aéreas ramificadas, poco distensibles y que oponen poca resistencia al flujo.
- El pulmón, órgano elástico que forma una estructura tridimensional con gran superficie para la difusión.
- La caja torácica, estructura relativamente rígida a nivel costal y más distensible a nivel diafragmático.

El volumen del pulmón está determinado por la diferencia de presiones entre su exterior e interior (presión transpleural P_{tp}). El flujo de las vías aéreas está determinado por la diferencia de presión alveolobucal o presión dinámica ($P_d = P_a - P_b$).

Mecánica pulmonar. Tensión superficial alveolar. Surfactante

La resistencia del pulmón al estiramiento depende de dos factores: 1) De la extensibilidad y la elasticidad de los tejidos pulmonares, particularmente las fibras elásticas. Esto incluye la "elasticidad" del sistema, es decir las propiedades de elasticidad que surgen de su estructura geométrica. 2) De las propiedades de un film acuoso que recubre las paredes alveolares. La interfase gas-líquido desarrolla, por tensión superficial, importantes fuerzas de retracción, que son tanto más importantes cuanto los alvéolos presentan un

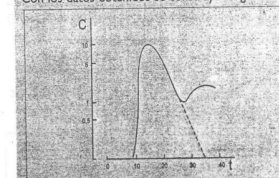
volumen menor. Estas fuerzas de retracción son disminuidas por la existencia en el líquido alveolar de una sustancia "surfactante" (que disminuye la tensión de superficie) secretada por el epitelio alveolar. La capacidad de expansión se reduce a 1/3 en ausencia del "surfactante" lo que hace imposible la respiración.

DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN MINUTO CARDÍACO

Harvey, en 1628, al describir la circulación de la sangre permite intuir el concepto de volumen minuto (Q) y determina que el mismo depende del volumen que eyecta cada ventrículo multiplicado por las veces que lo hace en un minuto. Para su determinación se aplicaron inicialmente técnicas engorrosas. En 1940 comienza a utilizarse el principio de Stewart-Hamilton (dilución de un colorante). A partir del mismo, y con la aplicación de la termodilución, se introduce esta técnica a la práctica cardiológica.

Describiremos inicialmente la técnica de Stewart-Hamilton: ésta se basa en el principio de la dilución utilizando un indicador (colorante). Un indicador es todo elemento que tiene una propiedad física o química capaz de ser detectada y cuantificada a través de un dispositivo sensible a la misma. La técnica consiste en inyectar un volumen conocido del indicador (Vi) a través de una vena y extraer muestras de sangre arterial; a los cuales se le determina la concentración del colorante (C).

Con los datos obtenidos se construye un gráfico:



Como podemos observar en el gráfico, antes de que la concentración caiga a cero, se produce la recirculación del colorante. Dado que la caída es exponencial, si el trazado se lleva a papel semilogarítmico, obtendremos una recta y podremos extrapolar hasta obtener el valor de t_z (tiempo necesario para que la concentración caiga a la mitad).

Como

$$C_i = V_i / N_m$$

donde

C_i = concentración del indicador
 V_i = volumen inyectado
 N_m = volumen del medio en que se diluye.

De ahí que:

$$V_s = V_i / C_i$$

donde

V_s = volumen de sangre
 V_i = volumen del indicador
 C_i = concentración del indicador.

Además, por lo que conocemos:

$$Q = V_s / t$$

Remplazando por sus equivalentes

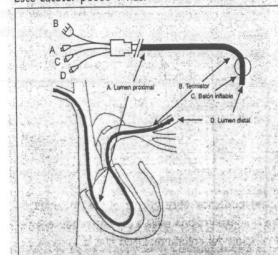
$$Q = (V_i / C_i) / t$$

O sea:

$$\dot{Q} = V_i / C_i \cdot t$$

$t = t_2 - t_1$ es el valor obtenido al integrar la curva. Actualmente, se utiliza como indicador una cantidad de solución fisiológica a baja temperatura y se detectan los cambios de temperatura producidos más allá del lugar de la inyección. Para ello se utiliza el llamado catéter de Swan-Ganz.

Este catéter posee 4 vías:



A. por esta vía fluye la solución fisiológica fría, presentando una abertura a 25 cm de la punta.
 B. detecta a través del termistor el cambio de temperatura.

C. permite inflar y desinflar el balón.

D. permite medir presiones.

Este catéter presenta en su parte distal, un balón inflable que permite que la corriente sanguínea lo dirija. Puede llegar así, a través de una vena del pliegue del codo, a la aurícula derecha, luego al ventrículo derecho y finalmente a la arteria pulmonar. Si el balón se encuentra desinflado se podrá registrar la presión en la arteria pulmonar. Al seguir avanzando e inflando el balón, podemos medir la presión "Wedge" o acunada, que a su vez podrá reflejar la presión auricular izquierda.

La medición del Q es una técnica utilizada habitualmente en todo centro de cuidados intensivos.

A través de su determinación podemos evaluar la función de bomba del corazón y su respuesta a la terapéutica aplicada.

TENSIÓN Y RESISTENCIA

Propiedades físicas de la pared

vascular. Ley de Hooke.

Distensibilidad o "compliance".

Rectificación del flujo

Las propiedades elásticas de los materiales rígidos son descriptas por la ley de Hooke, según la cual la tensión (fuerza por unidad de longitud) aplicada a un cuerpo es directamente proporcional a la deformación (D) producida (figura 8-19 A).

Los vasos no se comportan como tubos perfectamente elásticos. La figura 8-19 B muestra que cuando la sección de un vaso aumenta, iguales incrementos de sección corresponden a aumentos cada vez mayores de tensión.

Cuando el vaso no está sometido a tensión las fibras colágenas que se encuentran en el vaso se hallan plegadas. Al aumentar la tensión un número creciente de fibras se despliega, sumando su fuerza a la que ejercen las otras. Debido a ello es que si bien cada fibra cumple la ley de Hooke, el vaso en su totalidad, no.

"Compliance" es un término inglés que podemos traducir como "capacidad de acomodamiento" o "distensibilidad". La "compliance" arterial es un parámetro que estima la respuesta de la pared arterial a una variación de presión. La misma es de capital importancia para estimar el estado fisiológico de los vasos. La definimos como la relación:

$$C = dV/dP$$

donde C es la compliance y dV la variación del volumen vascular que se observa frente a una pequeña variación de presión dP .

La figura 8-20 muestra claramente que la compliance disminuye con el aumento de la presión. ($C_2 > C_1$) y con la edad ($C_3 > C_1$).

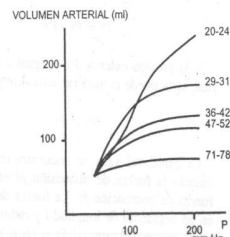


Fig. 8-20. Volumen arterial en función de la presión.

La compliance arterial desempeña un papel fundamental, que consiste en "acumular en las grandes arterias" la energía suministrada por el corazón durante la sístole (fig. 8-21).

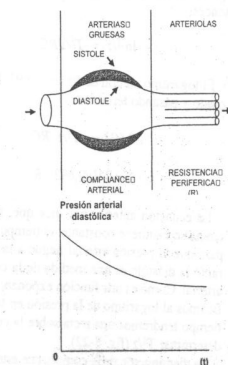


Fig. 8-21. Mayor distensibilidad durante la sístole. Curva decreciente de la presión arterial diastólica.

Una forma de medir la compliance arterial es estudiar (como se hace en clínica humana) la presión intraarterial en el pliegue del codo. Este parámetro disminuye en forma exponencial durante la diástole.

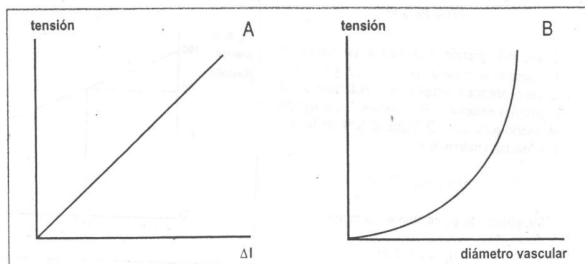


Fig. 8-19. A. Proporcionalidad directa entre la fuerza aplicada a un cuerpo y la deformación. B. Este gráfico muestra que los vasos no son tubos perfectamente elásticos, ya que a aumentos iguales de su diámetro corresponden incrementos cada vez mayores de tensión.

$$PD = P_0 \cdot e^{-t/RC}$$

donde PD : presión diastólica a un tiempo t , P_0 : presión al inicio de la diástole, R y C : resistencia periférica y compliance (e es la base de los logaritmos naturales). Si llamamos $T/2$ al tiempo necesario para que PD llegue al 50% de la presión inicial, tendremos:

$$1/2 P_0 = P_0 \cdot e^{-T/2/RC}$$

Simplificando P_0 en ambos miembros:

$$1/2 = e^{-T/2/RC}$$

Aplicamos ahora logaritmos naturales recordando que: 1) El logaritmo de una potencia es igual al exponente por el logaritmo de la base, y que 2) El logaritmo natural de e es igual a 1. Entonces:

$$\ln 1/2 = -T/2/RC$$

El logaritmo natural de $1/2$ es -0,693. Reemplazando y pasando términos:

$$-0,693 = -T/2/RC$$

$$C = T/2/0,693 \cdot R$$

La ecuación anterior nos dice que, si la resistencia se mantiene constante, el tiempo necesario para que la presión arterial llegue a la mitad durante la diástole es una medida de la compliance arterial. Como es una función exponencial, si graficamos el logaritmo de la presión en función del tiempo tendremos una recta sobre la cual es fácil determinar $T/2$ (fig. 8-22).

La disminución de la compliance arterial se traduce, a nivel del sistema circulatorio, por dos tipos de efectos: 1) consecuencias hemodinámicas, dominadas por un aumento de la presión sistólica y; 2) Consecuencias morfológicas, con alteraciones a la vez de las grandes arterias y del corazón.

Es interesante destacar que el tratamiento anterior aparece varias veces en esta obra, en realidad cada vez que analizamos un fenómeno que sigue un desarrollo exponencial.

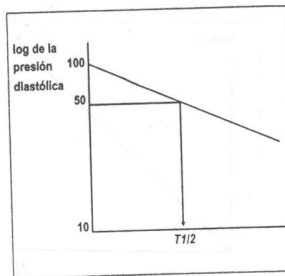


Fig. 8-22. Gráfico del logaritmo de la presión en función del tiempo.

Tensión. Ecuación de Laplace

Para dar una aproximación más precisa de la respuesta de los vasos a la distensión Laplace estableció que la tensión T en la pared de un vaso, necesaria para mantener un radio r determinado, es proporcional al producto de la presión transmural P_t por el radio r . La presión transmural P_t es la diferencia entre las presiones en el interior P_i y el exterior P_e de un vaso.

$$P_t = P_i - P_e$$

Si la presión exterior P_e es igual a la atmosférica, se la puede considerar nula. Luego:

$$P_t = P_i$$

La pared del vaso se encuentra en equilibrio cuando la fuerza de distensión fd es igual a la fuerza de contención fc . La fuerza de distensión en un segmento de longitud l y radio r sometido a una presión transmural P_t es igual a:

$$fd = P_t \cdot 2 \cdot r \cdot l$$

La fuerza de contención es para ese mismo segmento, sometido a una tensión T (fig. 8-23)

$$fc = T \cdot 2 \cdot l$$

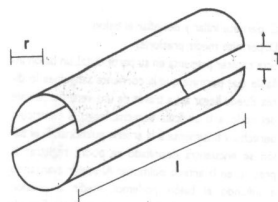


Fig. 8-23. Segmento vascular.

en el equilibrio podemos esperar que:

$$fd = fc$$

y

$$P_t \cdot 2 \cdot r \cdot l = T \cdot 2 \cdot l$$

de donde:

$$T = P_t \cdot r$$

Lo que indica que la tensión a la que está sometido un vaso durante la circulación es igual al producto de la presión por el radio.

Esta expresión matemática es utilizada cuando la relación entre el espesor del vaso y el radio del mismo es despreciable.

En el caso en donde dicha relación es mayor que 0,1 la expresión será:

$$T = P_t \cdot r/e$$

Cuando se aplica a una cavidad, como la ventricular, por ejemplo, se utilizará

$$P = P_t \cdot r/2e$$

Y por último, en el caso de aplicarse sobre la pared alveolar, será

$$T = P_t \cdot r/2$$

Leyes generales comunes a la circulación y la respiración

Las propiedades generales que hemos estudiado al describir la extensibilidad de los vasos sangui-

neos se aplican igualmente al tejido pulmonar (ley de Hooke, ley de Laplace). La relación curvilínea entre la presión aplicada y el volumen alcanzado es debida al carácter elastomérico de las fibras elásticas que los componen, mientras que el colágeno es prácticamente inextensible. La reducción de la capacidad de distensión (compliance) con la edad se debe a un aumento de la longitud de las paredes alveolares. El diagrama presión-volumen tiene un trazado característico, que se modifica en diferentes situaciones patológicas (fig. 8-24).

Durante el proceso respiratorio se realiza trabajo para obtener la expansión de los pulmones, vencer la viscosidad del tejido pulmonar y contra la resistencia del aire en las vías respiratorias.

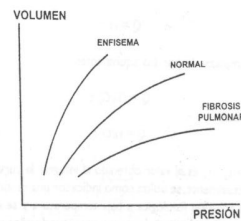


Fig. 8-24. Diagrama presión-volumen.

La figura 8-25 muestra la relación presión-volumen en un hombre adulto durante un ciclo completo respiratorio en reposo. La superficie del "bucle" indica el trabajo total realizado.

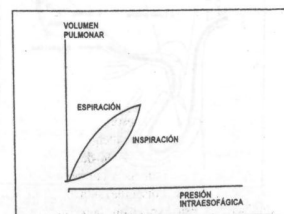


Fig. 8-25. Relación presión-volumen.

Relación caudal-presión en la mecánica respiratoria

La relación entre el caudal de aire inspirado o espirado y la diferencia de presión que lo establece es la siguiente:

$$dQ = dP/R$$

Obsérvese la similitud con lo planteado en el caso de la circulación sanguínea. Una vez más la relación caudal-presión no es lineal (fig. 8-26), ya que la resistencia aumenta al hacerlo el flujo. El escurrimiento no es totalmente laminar, ya que se observan frecuentes turbulencias tanto a nivel traqueal como en las bifurcaciones.

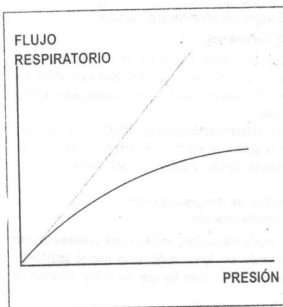


Fig. 8-26. Relación caudal-presión.

La resistencia que se opone a los movimientos de la caja torácica y de los pulmones y del movimiento de la columna aérea se puede medir con varios métodos. Uno consiste en la interrupción brusca de la salida de aire a nivel bucal. En esas condiciones la presión intrabucal es, transitoriamente, prácticamente igual a la alveolar. Otra forma experimental de determinar la resistencia es por medio de un balón intraesofágico.

Por todo lo anteriormente dicho se concluye que la resistencia al movimiento de aire en las vías respiratorias se asemeja a comportamiento "poiseuillano" (ley de Poiseuille) si bien con ciertas limitaciones. Esto explica que la resistencia de las vías aéreas depende de la densidad del gas,

pero sobre todo que sea inversamente proporcional a una potencia elevada del diámetro, comprendido entre 4 y 5. Es por ello que la resistencia es muy sensible a todo factor que modifica el diámetro de las vías aéreas. Toda una rama de la farmacología, la "farmacología bronquial", estudia los efectos de los agentes terapéuticos sobre el tono broncomotor y el diámetro bronquial.

Resistencia a la circulación de fluidos. Impedancia aórtica

La impedancia es una noción fisiológica compleja que representa la resistencia a la progresión de un débito pulsátil en un sistema circulatorio. Se la define como la relación entre la presión y el caudal

$$\text{Impedancia} = \text{presión/caudal}$$

Como podemos ver no es más que una expresión de la antes definida resistencia periférica. Sin embargo se agrega aquí un factor dinámico ya que la presión y el débito varían en la aorta en forma cíclica y no uniforme en función del tiempo. Es entonces necesario descomponer a las ondas de presión y caudal en una serie de ondas sinusoidales elementales. Para evaluar la impedancia y su variación en el tiempo debe estudiarse la relación presión/caudal en función del tiempo.

Interacción circulatoria cardiopulmonar

La circulación pulmonar es un sistema de alto caudal y baja resistencia, donde las presiones son seis veces inferiores a las de la circulación sistémica (presión máxima de la arteria pulmonar: 25 mm Hg). Una de las características de la circulación pulmonar es su carácter pulsátil. Las pulsaciones atraviesan la red capilar, amortiguándose y la sangre llega al corazón izquierdo en forma menos oscilante. El sistema está igualmente sometido a las pulsaciones retrógradas que vienen de la aurícula izquierda, a las oscilaciones de la presión respiratoria y a las tracciones mecánicas ligadas a las variaciones del volumen pulmonar. Todos estos factores complican una descripción rigurosa del sistema.

En cada sístole la presión arterial pulmonar aumenta rápidamente hasta un máximo de 20 a 25 mm Hg y disminuye luego hasta un mínimo tele-

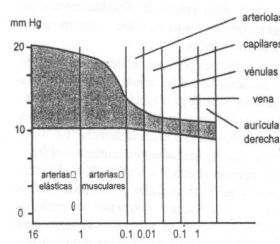


Fig. 8-27. Gran parte de la onda de presión arterial es amortiguada por el sistema circulatorio.

diastólico de 8 a 10 mm Hg. La porción sistólica está determinada inicialmente por la aceleración de la sangre y luego por la distensión de las paredes. La disminución diastólica depende principalmente de la elasticidad arterial y de las resistencias periféricas a la circulación. La presión venosa pulmonar es apenas superior a la presión en la aurícula izquierda. La amplitud de las oscilaciones de presión es de 2 a 4 mm Hg. Es decir que el 80% de la onda de presión arterial es amortiguada por el sistema (fig. 8-27).

En el estudio de la dinámica circulatoria pulmonar se analizan la presión y los gradientes de presión y de flujo, que son funciones complejas y periódicas. También se analiza el perfil de velocidades, que depende del número de Reynolds y de la interacción del movimiento viscoso con la tendencia a la concentración axial de los glóbulos rojos.

El análisis de las interacciones cardio-respiratorias se hace difícil por la superposición de los efectos de las variaciones de presión y volumen en el tórax, por los fenómenos reflejos y por las variaciones de presión abdominal asociados. Durante la inspiración hay una disminución de la presión intratorácica y un aumento de la presión intrabdominal, del volumen pulmonar y de la capacidad de las grandes venas pulmonares. Las presiones intramurales de las cavidades derechas e izquierdas y las de las arterias sistémicas disminuyen. al mismo tiempo la presión intramural de la vena cava inferior y de las venas abdominales

aumenta. El retorno venoso y la presión de llenado del ventrículo derecho están en consecuencia aumentados, el débito sistólico del ventrículo derecho aumenta y las presiones transmural y diferenciales de la aurícula derecha, del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar aumentan en una segunda fase. Una fracción del flujo ventricular derecho se acumula en los grandes vasos pulmonares y se reduce el retorno venoso a la aurícula izquierda y el débito ventricular izquierdo, induciendo una disminución generalmente poco marcada de las presiones transmural de la aorta y de las arterias sistémicas. Esta variación, apenas observable en la respiración normal, es mucho más marcada cuando la respiración es más amplia y la inspiración más sostenida. Los efectos de la espiración son, por supuesto, los inversos de los observados durante la inspiración.

ELECTROCARDIOGRAFÍA

Bases físicas y fisiológicas

Para poder entender las bases físicas y fisiológicas de la electrocardiografía es preciso ver primero el capítulo de bioelectricidad (capítulo 5). Allí describimos las características del potencial de acción (fig. 8-28) y el significado de los cambios de conductancia durante el desarrollo del mismo.

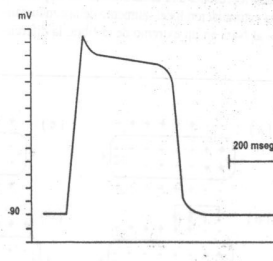


Fig. 8-28. Potencial de acción cardíaco.

En la fibra cardíaca el aumento de la conductancia al Na^+ es seguido por un importante au-

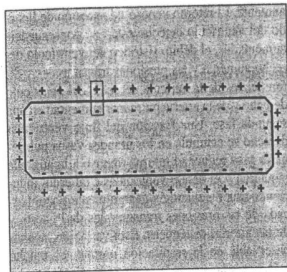


Fig. 8-29. Esquema de fibra muscular.

mento de la conductancia al Ca^{2+} , lo que da al potencial de acción cardíaco su forma característica con la presencia de una meseta, que es una consecuencia de la apertura de canales lentos de sodio-calcio. Esto hace que el período de despolarización de la membrana sea netamente más largo.

Consideremos ahora el caso de la totalidad de la membrana de una célula excitable (por ejemplo una fibra muscular). Tomemos como modelo a la fibra esquematizada en la figura 8-29.

Cada par de signos + y - a cada lado de la membrana representa una unidad. Si ahora se produce una estimulación local (aumento de la conductancia al Na^{+}) en un extremo de la fibra, la diferen-

cia de potencial en algunas de aquellas unidades se invierte. Esto genera un desplazamiento de cargas (corriente) tanto en el medio interno como en el medio exterior.

Estas corrientes provocan el desplazamiento de la despolarización a las zonas adyacentes de la membrana. Si se llega al nivel umbral se observará a su vez la inversión del potencial de acción en unidades situadas más hacia la derecha (fig. 8-30) mientras que las unidades que originaron el fenómeno regresan al estado inicial (a, b, c). Lo interesante es que estas unidades generadoras quedan en un estado refractario (aumento del grado de despolarización que es necesario alcanzar para desarrollar el proceso de cambios transitorios y automáticos de conductancia). Esto impide el regreso de la perturbación que "viajará" asociada a nuevas corrientes locales, sólo hacia la derecha. Al llegar al extremo de la fibra el proceso se agota ya que la existencia del período refractario impide la entrada a un proceso de excitación "circular". El avance de la onda de despolarización se puede representar como un vector que se desplaza en la superficie circular (e y f). Este concepto, que representa el desarrollo del fenómeno de despolarización por un vector caracterizado por su intensidad, dirección y sentido es capital para entender conceptualmente la electrocardiografía. La inversión local del potencial puede ser iniciada, como ya dijimos, por un estímulo químico. La propagación a lo largo de la membrana está asociada a la excitabilidad eléctrica del siste-

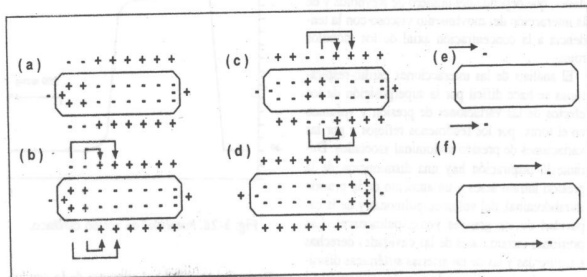


Fig. 8-30. Desplazamiento de cargas a zonas adyacentes de la membrana.

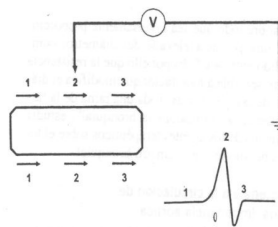


Fig. 8-31. ECG. Deflexiones "hacia arriba" y "hacia abajo".

ma. Las corrientes locales pueden desencadenar el aumento transitorio de la conductancia al sodio y la inversión del potencial de membrana.

Potenciales de superficie

Hasta aquí hemos hablado de la diferencia de potencial entre el interior y el exterior celular. Supongamos ahora un voltímetro conectado a un electrodo explorador colocado en las cercanías de nuestra fibra muscular. Otro electrodo, muy alejado, conectado a potencial cero (tierra) cierra el circuito. Cuando el vector se acerque al electrodo se registrará una variación transitoria del voltaje. Cuando la perturbación se aleje del electrodo explorador, la deflexión será de sentido contrario. El sentido de la deflexión se define de modo ar-

bitrario, por convención. Así la aproximación de un vector despolarización es registrado como una deflexión "hacia arriba" y el alejamiento como una deflexión "hacia abajo" (fig. 8-31).

El acercamiento y alejamiento del vector despolarización con respecto al electrodo generará el registro representado en la figura, donde los números representan las posiciones respectivas. Es evidente que la forma y amplitud de la deflexión registrada dependerán de:

- 1) La posición del electrodo explorador con respecto a la fibra.
- 2) La magnitud del vector despolarización.
- 3) La velocidad de su desplazamiento.

La figura 8-32 muestra diferentes posibilidades experimentales:

Registro del electrocardiograma.

Convenciones

Constantemente se generan en el organismo biopotenciales en sus diversos tejidos excitables. De lejos los más estudiados son los generados a nivel cardíaco.

El electrocardiograma (ECG) es el registro de la actividad eléctrica generada en el corazón, obtenido desde la superficie del cuerpo.

Ondas de despolarización y repolarización

El tejido muscular cardíaco está constituido por un verdadero sincicio de fibras que se anastomosan entre sí y entre las que no existe solución de

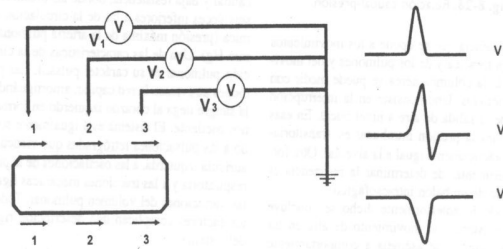


Fig. 8-32. ECG. Variaciones en la forma y amplitud de la deflexión.

continuidad. Cuando una onda de despolarización se propaga sobre la superficie del sincio hay una serie de vectores (figura adjunta) que avanzan simultáneamente. En todo momento es posible hallar una resultante de todos esos vectores, que será el **vector de despolarización promedio**. El mismo posee, como todo vector, una dirección, una intensidad y un sentido. Estos parámetros determinan, como ya dijimos, la magnitud de la deflexión.



Fig. 8-33. Onda de despolarización.

La masa muscular cardíaca se activa en forma automática (automatismo = cronotropismo), lo que permite su funcionamiento sincrónico. A los

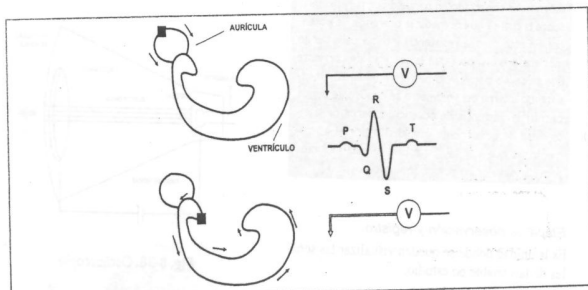


Fig. 8-34. Derrotero de la onda de despolarización (ver texto).

finés del estudio de su actividad eléctrica podemos esquematizar al miocardio como lo hacemos en la figura 8-33. Las células del sistema de activación automática (seno de Keith y Flack) se despolarizan espontáneamente y generan una onda que viaja por las paredes de las aurículas (fig. 8-34), activando simultáneamente el subendocardio y el subepicardio auricular (teoría de Lewis) y a través de los haces internodales (James, Wenchebach y Thorel) e interauricular (haz de Bachman), cumpliéndose así con las propiedades de excitabilidad (batmotropismo) y conductibilidad (dromotropismo).

La onda arriba al nódulo de Aschov-Tawara y desde allí, vía el haz de His y el sistema de conducción especializado, activa la masa de los ventrículos.

Una característica de la onda de despolarización que avanza sobre la masa ventricular es que, dada la duración del potencial de acción de la fibra cardíaca, **toda la masa muscular está despolarizada antes de que comience el período de repolarización.**

Vectores de la activación auricular

Los múltiples vectores generados por la despolarización sucesiva de ambas c-maras auriculares, pueden resumirse en dos vectores principales, uno para la aurícula derecha y otro para la aurícula izquierda.

El vector de la aurícula derecha (AD) se dirige hacia abajo, hacia adelante y hacia la izquierda.

El vector de aurícula izquierda (AI) se dirige hacia abajo, hacia atrás y hacia la izquierda. Finalmente el vector resultante de la despolarización auricular se dirige hacia abajo, generalmente hacia adelante y hacia la izquierda.

La despolarización auricular se inscribe en el ECG a través de la onda P.

La repolarización auricular comienza en el mismo lugar donde comenzó la despolarización auricular, quedando su registro enmascarado por la activación ventricular.

Una vez despolarizadas ambas aurículas, el estímulo pasa normalmente a los ventrículos a través del nódulo aurículo-ventricular.

Esta etapa es registrada como una línea isoelectrica y recibe el nombre de segmento P-R.

Vectores de la activación ventricular

La despolarización ventricular comienza en la región subendocárdica del tercio medio del septum izquierdo, dando lugar al primer vector ventricular o vector septal, que se dirige en el espacio de atrás hacia adelante, de izquierda a derecha y hacia arriba o hacia abajo, dependiendo de la variedad anatómica en la orientación del septum interventricular.

Luego se produce la despolarización de las paredes libres de ambos ventrículos, dando como resultado al segundo vector de despolarización ventricular, orientado de arriba hacia abajo, de derecha a izquierda y de adelante hacia atrás.

Por último se produce la despolarización de las zonas basales de ambos ventrículos, dando lugar al tercer vector ventricular, dirigido de abajo hacia arriba, de izquierda a derecha y de adelante hacia atrás.

La resultante de los vectores de actividad ventricular se denomina eje eléctrico del corazón y esta orientado hacia la izquierda, hacia abajo y hacia atrás.

La despolarización ventricular se inscribe a través de una sucesión de ondas llamado complejo QRS.

La repolarización ventricular se realiza de epicardio a endocardio.

La repolarización ventricular se expresa a través de la onda T. Desde la finalización del QRS hasta el inicio de la onda T se extiende el segmento ST.

Es importante destacar aquí que sólo cuando se desplaza el vector de despolarización o repolarización hay desviación de la aguja del electrocardiograma.

Como ya hemos dicho la actividad eléctrica cardíaca es explorada desde la superficie corporal (electrocardiograma). La posición de los electrodos exploradores determina las denominadas **derivaciones electrocardiográficas**. Existen clásicamente las derivaciones precordiales y las derivaciones de los miembros.

Derivaciones

Derivaciones precordiales

Un electrodo explorador es colocado sobre el tórax en el área cardíaca. El otro electrodo es conectado a un potencial neutro que puede obtenerse uniendo tres conductores conectados al brazo derecho, brazo izquierdo y pie izquierdo (central de Wilson). Se considera que el promedio de los potenciales de los 3 puntos mencionados constituye un buen potencial de referencia. Las derivaciones precordiales clásicas son seis: V1, V2, V3, V4, V5, V6. Sus características normales se describen más adelante.

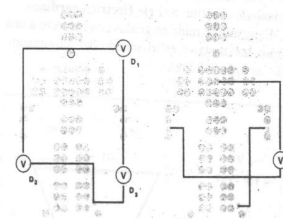


Fig. 8-35. Derivaciones precordiales.

Derivaciones de los miembros

Históricamente la exploración de los potenciales cardíacos se ha iniciado con las denominadas derivaciones de los miembros. La primera deriva-

ción (D1) explora, por ejemplo, la diferencia de potencial entre el brazo derecho (negativo) y el brazo izquierdo (positivo) (b). Una vez más lo importante es la dirección del avance del vector despoliarización. Cuando el mismo, en promedio, se acerque al brazo izquierdo, se marcará una deflexión hacia arriba. Cuando se aleje (acercándose al brazo derecho) marcará una deflexión hacia abajo. En forma similar se registrará el electrocardiograma en la segunda derivación (brazo derecho negativo-pierna izquierda positivo) y en la tercera derivación (brazo izquierdo negativo-pierna izquierda positivo).

Eje eléctrico

Es interesante hacer la observación siguiente. Si hacemos la suma de las ondas Q, R y S en la primera derivación podemos saber si, en promedio, el vector de polarización se acercó o se alejó del brazo izquierdo. Lo mismo se puede hacer en la segunda derivación y en la tercera.

La figura 8-36 muestra, en un ejemplo, cómo realizar el cálculo. Una vez que tenemos los tres valores los podemos representar sobre un triángulo (llamado de Einthoven). Cada vector resultante es graficado a partir del punto central del lado que le corresponde. Finalmente la resultante de los tres vectores, representada en el centro del triángulo constituye el **eje eléctrico cardíaco**.

El mismo se mide en grados con respecto a una línea horizontal y en el sentido del movimiento de las agujas del reloj.

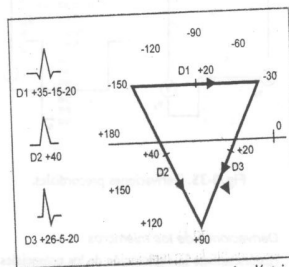


Fig. 8-36. Triángulo de Einthoven y eje eléctrico cardíaco.

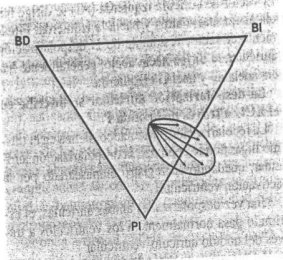


Fig. 8-37. Vectocardiograma.

Vectocardiografía

El cálculo para determinar el eje eléctrico fue realizado sobre el promedio de deflexión del QRS. Es posible sin embargo hacerlo en cada momento del complejo. Esto nos da una serie de vectores que varían su posición durante el ciclo cardíaco. Si unimos las puntas de los distintos vectores correspondientes a los ejes eléctricos instantáneos obtendremos una figura cerrada o "bucle" conocida con el nombre de vectocardiograma (figura 8-37). Lo mostrado en la figura no es más que un ejemplo, con fines didácticos. La interpretación del vectocardiograma normal y patológico escapa a los alcances de esta obra.

Dadas las 3 fases de la activación eléctrica cardíaca (ondas P, complejo QRS, onda T) el vectocardiograma completo comprende tres bucles correspondientes a la evolución del vector instantáneo en cada período.

Vectocardiografía espacial.

Electrocardiografía endocavitaria

Hay un hecho fundamental que es necesario plantear aquí: la masa cardíaca es una estructura tridimensional y como consecuencia de ello el vector despoliarización también está orientado en las tres dimensiones del espacio. Lo que hemos visto hasta ahora es una proyección sobre un plano, lo que limita la posibilidad de análisis.

La dirección del vector en el espacio es capital para determinar, por ejemplo, su evolución al

"contornear" una zona lesionada. El problema se resuelve, al menos parcialmente con la "vectocardiografía espacial" que proyecta al vector en las tres dimensiones del espacio. Su uso es sin embargo aún sólo experimental.

La electrocardiografía endocavitaria da otra respuesta al problema. Como dijimos, la posición del electrodo es capital en el registro. Su localización endocavitaria permite visualizar el vector despoliarización desde un ángulo completamente distinto y completa la información. Por supuesto su uso es limitado por ser una técnica invasiva y no exenta de riesgos.

Instrumentos. Estandarización. Unidades

La base del electrocardiograma es el galvanómetro, que detecta el pasaje de una corriente por un conductor. El principio de su funcionamiento es el siguiente: Cuando una corriente atraviesa una bobina situada en un campo magnético, aparece una fuerza que tiende a hacer rotar la bobina sobre su eje. La fuerza de rotación es proporcional a la intensidad de la corriente. Si sobre el conductor se adhiere una aguja, será posible medir, previa calibración y sobre una escala graduada, la intensidad de la corriente o, en condiciones adecuadas, la diferencia de potencial que la genera.

El galvanómetro, instrumento de bobina móvil, es básicamente un amperímetro, ya que su deflexión es función de la intensidad de la corriente que lo atraviesa. Se trata ahora, utilizando el mismo instrumento de base, de medir una diferencia de potencial. Para ello el voltímetro, base de nuestro electrocardiógrafo, es conectado en paralelo con la resistencia sobre la cual se quiere medir la diferencia de potencial. En este caso la resistencia interna debe ser lo más alta posible, para que la cantidad de corriente que se derive por el voltímetro sea mínima. Si la resistencia interna del voltímetro se conoce, se puede calcular la diferencia de potencial a partir de la intensidad de la corriente que circula por el instrumento, ya que $V = IR$. Su escala ya está calibrada para dar el valor en voltios (o milivoltios).

Etapas de observación y registro

Es la unidad donde se pueden visualizar las señales de la variable en estudio.

Los tipos más comunes son:

1) Los instrumentos de agujas y sus derivados: los registradores gráficos.

2) Los osciloscopios y sus derivados: pantalla de TV.

Los instrumentos de agujas se basan, como ya se expuso, en el galvanómetro. La aguja de ceste se desplaza sobre una escala graduada. En el registrador gráfico la aguja del voltímetro es reemplazada por una punta inscriptora que registra sobre papel la variable amplificada. En los equipos actuales la señal es rectificada de manera que el movimiento sea lineal y no circular.

Osciloscopio de rayos catódicos

Permite el control visual de la variable en estudio (fig. 8-38).

Componentes básicos de un osciloscopio. El cátodo es una placa rica en electrones libres con uniones de baja energía. Al ser calentado por un filamento colocado en su proximidad estos electrones son liberados y atraídos por un ánodo o polo positivo dispuesto en forma anular en la parte anterior del tubo (en el interior del tubo se ha hecho el vacío para permitir el desplazamiento de los electrones). Un dispositivo electrónico adecuado focaliza al haz de electrones de manera que el mismo impacte en la pantalla sensible frontal. Allí la energía del electrón incidente induce un salto orbital en los átomos de la sustancia sensible (fósforo) que se traduce en la emisión de un fotón (luz). Si miramos al tubo de frente tendremos un punto luminoso en su centro.

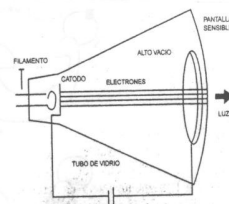


Fig. 8-38. Osciloscopio.

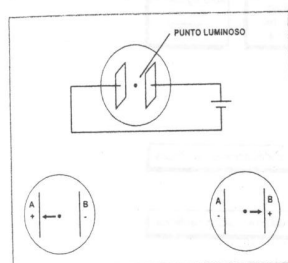


Fig. 8-39. Componentes esenciales del osciloscopio.

Ahora agregaremos al dispositivo dos placas verticales (en el interior del tubo) (fig. 8-39). Si a estas placas aplicamos una diferencia de potencial (fig. 8-40) podremos, de acuerdo al sentido del mismo, desplazar al punto luminoso hacia la derecha o hacia la izquierda (recordemos que los electrones negativos son atraídos o rechazados por un potencial positivo o negativo).

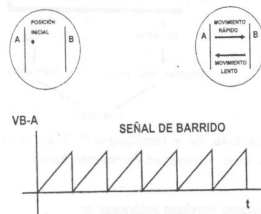


Fig. 8-40. Se aplica una diferencia de potencial a ambas placas.

Si ahora aplicamos a una placa (por ejemplo la B) un potencial progresivamente positivo que luego anulamos bruscamente, el punto luminoso se desplazará lentamente hacia la derecha y, al eliminar la diferencia de potencial, regresará rápidamente a su posición de origen. Dado que la imagen tarda cierto tiempo en borrarse, veremos

una línea horizontal. Esto se llama desplazamiento de barrido.

Para completar el dispositivo se colocan ahora dos placas horizontales suplementarias. Es a estas placas que se conecta la señal a visualizar. En nuestro caso la señal de un electrocardiograma. El punto luminoso en su desplazamiento "lento" desde A hacia B, impulsado por la onda de barrido, "dibujará" la señal del electrocardiograma al ser atraído alternativamente por la placa superior o inferior (fig. 8-41).

Para una buena visualización el osciloscopio debe estar sincronizado: la duración del tiempo de barrido (movimiento "lento" desde A a B) debe ser similar a la duración del ciclo eléctrico cardíaco.

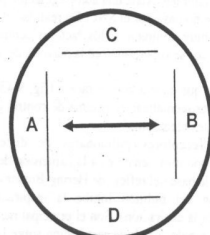


Fig. 8-41. Desplazamiento de barrido.

Registro electrocardiográfico sobre papel

Por convención se consideran positivas las áreas que quedan por encima de la línea de isopotencial (deflexión nula) y negativas las que se sitúan por debajo (fig. 8-42).

La división más pequeña que aparece en los trazados (1 mm) corresponde a 0,04 segundos en el sentido del tiempo y en el caso del voltaje a 0,1 milivoltio. Esto indica que cada cuadradito representa 0,1 mV/0,04 s, lo que equivale a 4 microvolts/segundo. Esta superficie, que se emplea como unidad, recibe el nombre de unidad Ashman. Por ejemplo el complejo QRS de la figura 8-42a, que fue obtenido en derivación I, tiene un

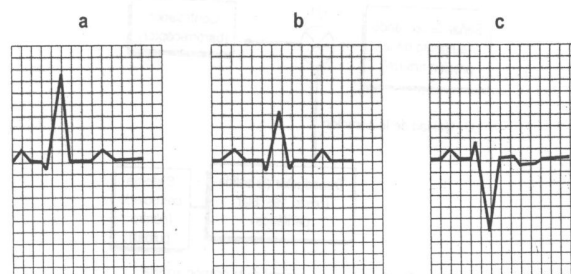


Fig. 8-42. Trazados electrocardiográficos típicos.

área de 6 unidades Ashman. En cambio, el mismo complejo en derivación III tiene un área de -2 unidades. Estos valores, junto al obtenido en segunda derivación, permiten determinar el eje eléctrico como lo hemos indicado más arriba. Durante la realización de cada electrocardiograma se efectúa una calibración imponiendo una diferencia de potencial de un valor conocido y comprobando si la deflexión vertical corresponde a lo esperado.

Electrocardiograma normal

La velocidad de conducción en la pared auricular es de 1 m/s. En el nódulo auriculoventricular baja a 0,2 m/s y luego vuelve a subir en el haz de His y en la red de Purkinje (4 m/s). En la pared ventricular la velocidad de conducción es relativamente baja (0,4 m/s).

La onda P del electrocardiograma representa la actividad auricular, el espacio PQ a la conducción en el haz de His y el complejo QRS más la onda T a la actividad ventricular.

ONDA P: tiene una duración normal de 0,10 s, con una amplitud de 0,1 a 0,3 mV. Es positiva en todas las derivaciones excepto en aVR. Aumenta en la hipertrofia auricular y desaparece en la fibrilación auricular (su trazado es irregular).

INTERVALO PR: este período isoelectrónico puede variar entre 0,12 y 0,20 s. Valores superiores indican alteraciones de la conducción auriculoventricular.

COMPLEJO QRS: su duración es de 0,08 s. Valores superiores a 0,10 pueden ser considerados no normales. La onda Q refleja la activación del tabique interventricular mientras que la onda R tiene una altura de alrededor de 0,7 a 1,8 mV en D II. En las derivaciones bipolares de los miembros R es predominante. En las precordiales derechas (V1, V2) hay una R pequeña y una S mucho más amplia, mientras que en las izquierdas (V5, V6) la R es grande y la S pequeña.

INTERVALO ST: su duración varía mucho de una a otra persona. Depende de la frecuencia cardíaca y de la edad.

ONDA T: se debe al proceso de recuperación o repolarización ventricular. Su duración y amplitud varía entre 0,12 y 0,25 s y entre 0,2 y 1,0 milivoltios, respectivamente. Siempre es positiva en DI y DII y en las precordiales izquierdas. Siempre es negativa en la unipolar aVR.

INTERACCIÓN CARDIOPULMONAR EN EL HOMBRE

Reguladores y controladores.

Servomecanismos elementales.

Entrada-salida y lazos de retroalimentación

Como ya explicamos anteriormente, los sistemas biológicos se encuentran en estado estacionario y no en estado de equilibrio. La característica fundamental del estado estacionario es que la constancia de las variables en juego es el producto de un continuo balance entre los factores que

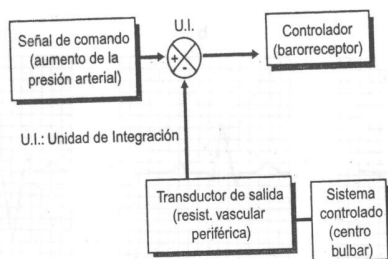


Fig. 8-43. Mecanismo de control de la presión arterial.

tienden a hacer subir o bajar su valor. El caso de la presión arterial en el hombre es un ejemplo típico. Constantemente se generan durante las actividades fisiológicas normales (caminar, ponerse de pie, respirar, etc.) situaciones que tienden a modificar la presión arterial. Sin embargo ni bien la presión tiende a modificarse, se desencadenan mecanismos automáticos que llevan a esta variable a sus valores normales.

En los sistemas de regulación fisiológica se encuentran todos los componentes esenciales de un sistema de retroalimentación automático.

En la figura 8-43 se muestran sus elementos constitutivos y su ejemplificación en el caso del control de la presión arterial, lo que constituye un ejemplo de servomecanismo elemental. En nuestro ejemplo la señal de comando es una tendencia a la variación de la presión arterial. El valor de esta variable (la presión) constituye la entrada de nuestro sistema de retroalimentación. La etapa siguiente es el controlador de la variable considerada, aquí representado por los barorreceptores carotídeos. La información recogida es transmitida al sistema controlado, localizado en el barostato cerebral, el que procesa la información y emite una respuesta dirigida al transductor de salida, en este caso las arteriolas que controlan la resistencia periférica. Finalmente la salida es una tendencia a la variación de la presión arterial que se suma a la entrada del lazo de retroalimentación (*feed-back loop* en inglés). Los sistemas de retroalimentación pueden ser ne-

gativos (como en el ejemplo de la figura) o positivos. Un sistema de retroalimentación positivo produce el efecto opuesto: amplifica aún más la señal de comando.

Es evidente que los mecanismos homeostáticos operan generalmente vía mecanismos de retroalimentación negativa.

Control barosensitivo de la circulación y de la respiración

Este tema es tratado con extensión en los textos de Fisiología. Sólo veremos aquí algunos puntos centrales, analizados desde una perspectiva cibernética. Tomemos como ejemplo, una vez más, la presión arterial. El esquema adjunto (modificado de P. Meyer, *Physiologie Humaine*, Flammarion, París) muestra los elementos básicos de este control fisiológico.

Si observamos con detalle (fig. 8-44), nuestro esquema no es más que una "ampliación" del mostrado en el punto anterior. Vemos aquí que el barostato central (barorreceptores más centros en el SNC) responde, por vía simpática, a través de dos "canales de salida": el débito cardíaco y la resistencia periférica. Vemos también que uno de los objetivos básicos del sistema de regulación de la presión arterial es el mantenimiento del flujo cerebral que independiza, hasta cierto punto, al flujo sanguíneo cerebral de las fluctuaciones periféricas. Vemos finalmente que las variaciones externas que tienden a modificar la presión arterial no sólo actúan vía el control barosensitivo si-

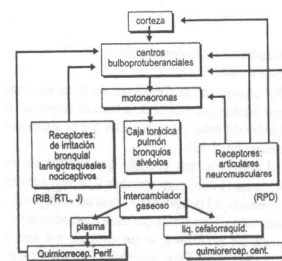


Fig. 8-45. Control de la respiración.

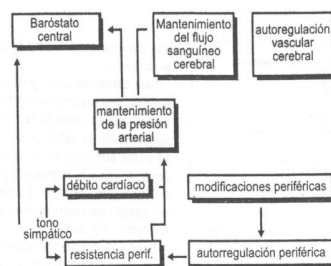


Fig. 8-44. Control de la circulación.

no que también existe una autorregulación periférica que no pasa por el SNC. En realidad el sistema es muy complejo y los factores centrales y periféricos se superponen en la mayoría de los casos.

En lo que hace a la respiración (fig. 8-45), podemos esquematizar el sistema de control en los siguientes elementos:

Los receptores pulmonares de distensión (RPD) son muy sensibles a la expansión del pulmón y la base del reflejo de Hering-Breuer (la expansión del pulmón inhibe la inspiración y provoca la espiración). Son el principal mecanismo de regulación de la respiración sobre la base de cambios de presión intrapulmonar.

La figura 8-46 resume los mecanismos de control del volumen corriente, de su frecuencia y de la ventilación:



Fig. 8-46. Ver el texto. (Según Ph. Even, "La respiration", P. Meyer ed, Flammarion, París.)

Sistema nervioso autónomo en el control del automatismo de la circulación y la respiración

La participación del sistema nervioso autónomo en el control del automatismo de la circulación y la respiración es fundamental. En general los mecanismos automáticos de regulación se clasifican como se muestra en la fig. 8-47.

En el caso de la presión arterial la regulación neurogénica es fundamentalmente ortosimpática



Fig. 8-47. Control autonómico de la circulación y la respiración.

y accesoriamente parasimpática. El sistema comprende:

- Receptores periféricos
- Vías aferentes principales: nervio sinusal y aórtico.
- Centros bulbares
- Vías eferentes:

d.1) Neuronas bulboespiniales como vía descendente del ortosimpático. Sus terminaciones nerviosas, localizadas en la médula, hacen contacto con las neuronas simpáticas preganglionares. Las fibras posganglionares inervan los vasos, el corazón y la médula suprarrenal.

d.2) Fibras vagales que constituyen las eferentes del núcleo motor del neumogástrico. Están destinadas al corazón.

En el caso de la respiración existen cuatro tipos de receptores de las vías aéreas y en el pulmón que pueden afectar la respiración y cuyas fibras se vehiculizan por el nervio vago. A ello hay que agregar los reflejos que parten de la nariz y de la faringe. Las respuestas observadas no sólo actúan sobre la respiración sino también sobre el sistema cardiovascular. Así por ejemplo la estimulación de la mucosa nasal por el humo o los gases químicos induce una bradicardia y una caída del volumen minuto cardíaco, con una importante elevación de la resistencia vascular periférica (vasoconstricción) en particular de la piel, los músculos y el sistema esplácnico, con una constricción bronquial y laríngea.

La interacción de los sistemas simpático y parasimpático en un órgano inervado por el sistema nervioso autónomo se muestra en la fig. 8-48.

Cada neuromediador inhibe su propia liberación y la liberación del otro neuromediador. La

noradrenalina puede actuar por medio de receptores alfa o beta. El porcentaje relativo de fibras colinérgicas y adrenérgicas varía de tejido en tejido.

Efectos hemodinámicos y respiratorios del calor, frío, luz, presión atmosférica, altura, buceo, aceleración, postura y equilibrio

Todos los factores antes mencionados modifican la fisiología cardiorrespiratoria.

Calor - frío

Un aumento de la temperatura ambiente provoca vasodilatación periférica, sudoración profusa por encima de 37 °C y las consecuencias hemodinámicas respectivas.

El hombre forma parte de un reducido número de especies que mantienen su temperatura constante. Esto surge de un delicado equilibrio entre

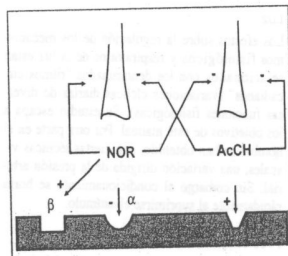


Fig. 8-48. Interacción de los sistemas simpático y parasimpático en un órgano con innervación autonómica.

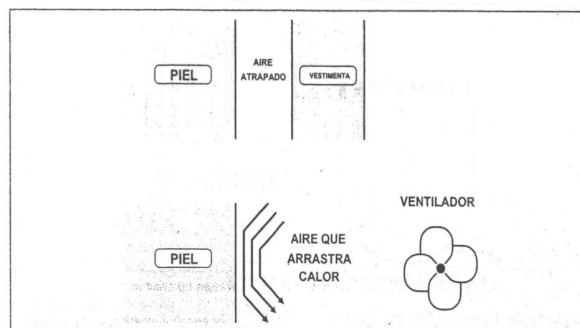


Fig. 8-49. Transmisión por convección.

la termogénesis o producción de calor y la termólisis o disipación de calor.

Termogénesis. La liberación de calor proviene de la hidrólisis de diversas estructuras químicas. Un 20% es producido en territorio esplácnico, otro 20% en el músculo esquelético, un 18% en el cerebro y un 13% en el miocardio. La homeotermia mantiene la temperatura del "núcleo" corporal, que representa un 80% de la masa total. La parte más superficial, hasta 2,5 cm. de profundidad, posee una temperatura variable según las diferentes regiones del cuerpo.

Termólisis. Es el conjunto de procesos por los cuales el cuerpo pierde calor hacia el exterior. Lo hace por cuatro mecanismos diferentes: conducción, convección, radiación y evaporación.

La **pérdida por conducción** es el simple pasaje desde la piel al aire que la rodea por continuidad térmica y dado el gradiente de temperatura existente. Evidentemente este mecanismo desaparece y aún se invierte si la temperatura del aire supera la temperatura de la piel.

La **transmisión por convección** se produce cuando el aire en contacto con la superficie del cuerpo se halla en movimiento, ya que en este caso el calor es transportado por desplazamiento de materia.

Veamos dos casos extremos (fig. 8-49): uno de los principales roles de las vestimentas es mantener una capa de aire "atrapada" cerca de la piel y que, por conducción, llegará a una temperatura similar a la del cuerpo. En el caso contrario un ventilador "barre" a la capa de aire en contacto con la piel manteniendo constante el gradiente de temperatura. En este caso el aire arrastra por convección parte del calor liberado por el organismo.

La **radiación** es el principal mecanismo de termólisis en condiciones básicas. Este fenómeno está fundado en la propiedad de todo cuerpo de emitir radiaciones del tipo de la luz cuya energía (E) es proporcional a la cuarta potencia de la temperatura absoluta (T).

El agua al evaporarse (**evaporación**) absorbe, a 30°C, 579 calorías por gramo. De esta manera, a través de la perspiración (sudoración imperceptible) y la transpiración se pueden perder cantidades importantes de calor. Esto es de relevancia fundamentalmente en dos situaciones:

- Cuando la temperatura ambiente supera los 37°C. En este caso la evaporación es el principal mecanismo de pérdida de calor.
- Durante el ejercicio, en el cual se pueden llegar a perder 3 a 4 litros de agua en poco tiempo.

El equilibrio entre la producción de calor y su pérdida se mantiene gracias a un cierto número

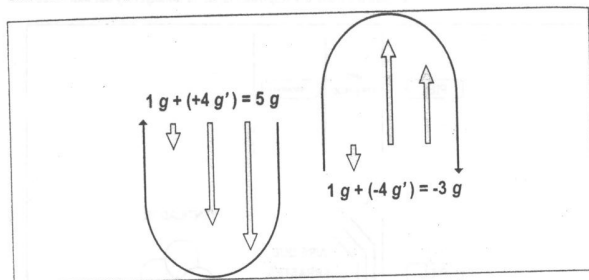


Fig. 8-50. Aceleraciones positivas y negativas en un aviator.

de respuestas del organismo. Tres son los mecanismos termorreguladores en el hombre:

- 1) la vasomotricidad cutánea
- 2) los escalofríos térmicos
- 3) la sudoración

La vasoconstricción o la dilatación de las arteriolas cutáneas puede reducir o aumentar la cantidad de calor que se dirige a la piel y, modificando la temperatura cutánea, jugar sobre las pérdidas de calor por convección y radiación.

Los escalofríos térmicos son una sucesión de sacudidas clónicas de la musculatura estriada. Comienzan en los maceteros y se intensifican durante la inspiración. Al aumentar la producción de calor, son un mecanismo de defensa contra el frío.

Aceleración

La fuerza de atracción de la gravedad al actuar sobre los receptores profundos crea la sensación de peso. Si se transporta a un hombre al espacio exterior esta sensación desaparece, al cesar la atracción terrestre. Esto es lo que ocurre en los viajes espaciales. Un cosmonauta en vuelo orbital se encuentra en estado agravitacional y las modificaciones que ocurren en su fisiología son dominio del estudio de la Medicina Espacial.

Si se considera a un individuo parado sobre la superficie terrestre se sabe que:

$$f = m \cdot g \quad \text{luego} \quad f - (m \cdot g) = 0$$

Es decir que en un individuo en estas condiciones la fuerza de sustentación f equilibra la acción de la gravedad g sobre la masa m de dicho individuo. Esta fuerza de sustentación está aplicada en la planta de los pies y en el conjunto del sistema osteomioarticular, dependiendo de las distintas actitudes posturales que el individuo adopta.

Aceleraciones positivas y negativas. Se dice que un individuo recibe una aceleración positiva cuando la dirección de la misma es cabeza-pies. Si la dirección es la contraria, se habla de aceleraciones negativas. El ejemplo clásico de aceleraciones positivas o negativas es el caso del aviator que realiza un "looping" (fig. 8-50).

En el caso de la izquierda de la figura, sobre el aviator actúa, además de la g natural, la g' debida a la fuerza centrífuga del movimiento circular. En la figura de la izquierda por la dirección de las mismas, ambas cabeza-pies, hay una resultante positiva. En cambio en la figura de la derecha la fuerza centrífuga determina una g' de sentido contrario a la g natural y si su intensidad es suficiente, el aviator recibirá una aceleración negativa resultante de la suma algebraica de g y g' . Estas condiciones pueden ser reproducidas en el laboratorio por medio de grandes centrifugas para seres humanos.

Efectos de las fuerzas g positivas. En el organismo hay tejidos fijos en su posición y otros relativamente libres, especialmente la sangre. Los

efectos de las aceleraciones se deben fundamentalmente a los movimientos de los tejidos relativamente libres.

Con una aceleración positiva de 3 g el piloto sólo nota un aumento de presión sobre el asiento. Entre 3 y 4 se experimentan dificultades en el uso de los músculos y los tejidos faciales se estiran. A 5 g es imposible el movimiento del cuerpo y la respiración se hace difícil. Entre 5 y 9 g las pantorrillas se ingurgitan de sangre, las piernas se acalambrian, se pierde la visión, disminuye la audición y en la mayoría de los casos se produce la inconsciencia. Todos estos fenómenos pueden explicarse por la acumulación sanguínea en la parte inferior del organismo. La pérdida de la visión (*black-out*) se debe a la incapacidad funcional de la retina por el insuficiente riego sanguíneo. La pérdida de la conciencia se debe a la anoxia cerebral.

Efectos de las fuerzas g negativas. En general las aceleraciones producidas por fuerzas g negativas son menos toleradas que las producidas por las fuerzas g positivas, a las cuales el organismo está naturalmente adaptado, por lo menos hasta cierto límite. Hasta los +3 g se siente aumento de la presión en los ojos y dolor de cabeza. A mayores aceleraciones los vasos sanguíneos retinianos se ingurgitan y se pierde la visión por congestión retiniana (*red out*), el individuo ve rojo.

La tolerancia a la aceleración está relacionada con el tiempo de exposición, la posición del cuerpo, etc.

Luz

Los efectos sobre la regulación de los mecanismos fisiológicos y respiratorios de la luz están relacionados con los denominados "ritmos circadianos" (variaciones cíclicas diarias de diversas funciones fisiológicas). Su estudio escapa a los objetivos de este manual. Por otra parte en el hombre se han obtenido, con ciertas técnicas visuales, una variación dirigida de la presión arterial. Sin embargo el condicionamiento se borra rápidamente al suprimirse el estímulo.

Presión atmosférica, altura

El oxígeno es uno de los componentes del aire atmosférico. Su presión parcial es de 159 mm Hg.

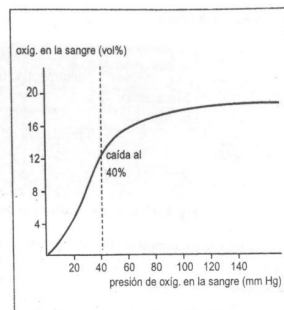


Fig. 8-51. Curva de saturación de la hemoglobina.

lo que representa un 21%. Esta proporción se mantiene al disminuir la presión atmosférica con la altura. Es decir que cae a la mitad a los 5.500 metros y al 25% a los 11.000 metros.

La presión parcial de O_2 en el alvéolo pulmonar es de 104 mm Hg y en esas condiciones la hemoglobina "satura" y la oxigenación es perfecta. La curva de disociación (o saturación) de la hemoglobina nos muestra que el grado de saturación se reduce relativamente poco hasta una presión parcial de 40 mm Hg, es decir, alrededor del 40% del valor al nivel del mar. Esto corresponde a una altura de unos 6.000 metros. A partir de allí (ver fig. 8-51) se entra en una zona donde el grado de saturación de la hemoglobina cae en forma prácticamente lineal, llegándose rápidamente a situaciones críticas.

Relaciones entre anoxemia, altura y capacidad pulmonar. Cuando un individuo se eleva en la atmósfera terrestre los niveles de oxígeno sanguíneo disminuyen. Esta disminución se conoce con el nombre de anoxemia. La disminución del nivel de oxigenación sanguínea ocurre también a nivel del mar, en diferentes condiciones patológicas.

Regresando al caso de la altura, el nivel de anoxemia alcanzado depende fundamentalmente de la disminución de la tensión parcial de oxígeno.

Sin embargo existen variaciones personales que dependen de la capacidad de los mecanismos de compensación que el organismo pone en funcionamiento.

1) **Aumento de la ventilación:** aumento de la profundidad y, hasta un cierto punto, de la frecuencia respiratoria.

2) **Aumento de la capacidad circulatoria:** mayor volumen minuto y aumento de la frecuencia cardíaca.

3) **Aumento de la masa eritrocitaria:** desarrollo de una poliglobulia compensadora. Esta puede ser inmediata, por aporte de glóbulos de depósito (contracción del bazo), o lenta (ver aclimatación).

Todos los mecanismos anteriores tienen un mismo objetivo: mejorar la oxigenación de los tejidos. Es evidente que algunas pueden desarrollarse rápidamente, mientras que otras necesitan de un período de adaptación (aumento de la masa eritrocitaria).

La **capacidad pulmonar** (volumen máximo de aire que pueden contener los pulmones) es de importancia. Una buena ventilación hace que la diferencia entre la tensión de oxígeno en el aire y en el alvéolo disminuya, es decir que la caída de tensión de oxígeno a lo largo del **espacio muerto** (laringe, tráquea, grandes bronquios) sea menor. Un entrenamiento adecuado puede aumentar la **capacidad respiratoria**.

De la misma forma un corazón entrenado puede aumentar su volumen minuto sin necesidad de un gran aumento de frecuencia.

Los dos mecanismos aquí descriptos tratan de compensar la disminución de la tensión de oxígeno mejorando las condiciones de transporte del mismo hasta el seno de los tejidos.

Tolerancia a la altitud. Aclimatación. Los mecanismos anteriores determinan la **tolerancia** de los diferentes individuos a la altitud. Es evidente que la misma depende en grado sumo de la actividad desarrollada. Mientras que la mayoría de los individuos sanos pueden tolerar una elevación hasta los 4.000 metros sin problemas mientras que no desarrollan actividad física, muchos de ellos se descompensan al desarrollar un ejercicio moderado. La "deuda de oxígeno" es mucho más difícil de pagar.

La **aclimatación** resulta de una estadía relativamente prolongada en altitud y se caracteriza fundamentalmente por el desarrollo de un aumento del número de eritrocitos circulantes. Esta poliglobulia, caracterizada por un hematocrito elevado, se observa espontáneamente en los individuos radicados en zonas altas.

Los trastornos desencadenados por la altura son más agudos si el ascenso se realiza rápidamente (por ejemplo en un avión no presurizado). Se pasa así inicialmente por un período de excitación nerviosa que puede ser seguido, a mayor altura del fenómeno de depresión de los órganos sensitivos (visión), debilidad muscular, dolor de cabeza, vómitos e inconsciencia.

Si la elevación se produce lentamente los síntomas anteriores aparecen en forma menos aguda, siendo desencadenados generalmente por el ejercicio.

Oxígeno. Efectos físicos. Intoxicación por oxígeno. El método más simple para compensar los efectos de la altitud es el reemplazo del aire por oxígeno puro. Esto lleva al 100% la tensión parcial de este gas. Si recordamos que a 11.000 metros la presión cae al 25%, ésta será de $760 \cdot 0,25 = 190$ mm Hg. Como vemos estamos aún por encima de la presión parcial de O_2 en el aire (159 mm Hg) por lo que la oxigenación se produce perfectamente. Es decir que utilizando "botellas de O_2 " y máscaras adecuadas se puede llegar a alturas considerables.

La inhalación de oxígeno puro por lapsos prolongados produce fenómenos de irritación nasal y faríngea, así como dolor subesternal, que se debe a la irritación traqueal y bronquial. Con una concentración del 100% estos trastornos aparecen alrededor de las 4 horas, y si se baja la concentración al 75% sólo se ven luego de 24 horas. Es por ello que se utiliza generalmente mezclas respiratorias, en función de la altura a alcanzar. Por ejemplo en una ascensión a 8.000 metros (Monte Everest), una mezcla al 60% de O_2 es perfectamente suficiente. Concentraciones inferiores al 60% son inocuas, tanto en el animal como en el hombre.

Un caso particular es la **fibroplasia reticristaliniana** (vascularización reticristaliniana) observada en los recién nacidos

prematuros sometidos a un régimen de oxígeno elevado en incubadora. Es por ello que se aconseja no sobrepasar en estos casos el 40% de la presión parcial de oxígeno.

Oxigenación hiperbárica. Una alternativa a la elevación de la proporción de oxígeno en el aire es la de elevar la presión total del aire inspirado. Una de las maneras de lograrlo es introducir al paciente en una caja rígida y hermética (cámara hiperbárica) donde la presión puede ser modificada artificialmente. Así si la presión total es elevada en un 40% tendremos que la misma será de:

$$760 \cdot 1,4 = 1.064 \text{ mm Hg}$$

La presión parcial de oxígeno en estas condiciones será de:

$$1.064 \cdot 0,21 = 223 \text{ mm Hg}$$

Ya que la presión parcial de O_2 se mantiene en el 21%. Esta tensión equivale a una tensión parcial del 29% a presión normal. Si doblamos la presión llegamos entonces a 316 mm Hg para el O_2 , lo que equivale a una tensión parcial de alrededor del 42%.

La oxigenación hiperbárica aumenta el oxígeno disuelto en el plasma en forma lineal. De esta manera se aumenta el aporte de O_2 a la intimidad de los tejidos (fig. 8-52).

La **oxigenación hiperbárica** se ha utilizado con diversos objetivos terapéuticos. Uno de ellos es el tratamiento de ciertas **gangrenas** producidas por **bacilos anaeróbicos**. En estos casos, asociada a la terapéutica específica, puede disminuir significativamente el número de amputaciones.

Otra aplicación de la oxigenación hiperbárica ha sido en el tratamiento del **cáncer** por medio de las radiaciones ionizantes. Al tratar este tema hemos visto que la etapa química implica la acción de radicales libres generados por la disociación de la molécula de agua. El aumento de la concentración de oxígeno inducido por la hiperbárica potencializaría estos efectos. Lamentablemente la experiencia ha mostrado que los resultados obtenidos no responden a las expectativas suscitadas.

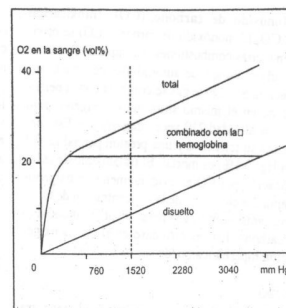


Fig. 8-52. Oxígeno en sangre.

Bióxido de carbono. Intoxicación con CO_2 . El bióxido de carbono o anhídrido carbónico (CO_2) es uno de los componentes normales del aire atmosférico (0,3 mm Hg) y uno de los principales catabolitos de la oxigenación tisular. Su concentración en la sangre varía entre los 40 y 45 mm Hg.

El aumento de la concentración de CO_2 en la sangre es el estímulo más eficaz para aumentar la ventilación alveolar, que se multiplica casi por 3 al pasar de 40 a 45 mm Hg. Sin embargo el CO_2 es poco utilizado actualmente en terapia. Si bien parecería que su administración estaría indicada en los casos de depresión del centro respiratorio (intoxicación por alcohol, morfina, psicodrogas) en realidad la concentración de CO_2 ya ha aumentado enormemente por la depresión respiratoria y aumentar aún más su nivel no tiene efectos beneficiosos con el riesgo de inducir un cuadro de intoxicación. Es decir que el aumento en la concentración de CO_2 es un mecanismo de regulación que ocurre espontáneamente y que sólo raramente es necesario de producir artificialmente.

El bióxido de carbono administrado al 5% produce ya al cabo de 30 minutos manifestaciones de toxicidad que se caracterizan por disnea, taquicardia, hipertensión arterial, cefalea, desorientación, vómitos y temblores. A concentraciones altas se llega a la depresión respiratoria, bradicardia, coma con areflexia y muerte por parálisis respiratoria.

Monóxido de carbono (CO). Intoxicación con CO. El monóxido de carbono (CO) se origina en ciertas combustiones incompletas (braseros de carbón, escape de automóviles con mala carburación, etc.). Este gas se combina con la hemoglobina en el mismo sitio que el oxígeno, pero con una afinidad 210 veces más grande. Esto determina su toxicidad y una presión parcial de 0,7 mm Hg (0,1%) es mortal. El tratamiento de la intoxicación por CO es evidentemente la oxigenoterapia. La elevación de la concentración de O_2 es el mecanismo utilizado para "lavar" al monóxido de carbono. Este es otro caso en el que la oxigenación hiperbárica puede ser de utilidad.

Buceo

Cuando un individuo se sumerge en el mar sufre un aumento de presión de alrededor de **1 atmósfera cada 10 metros de profundidad**. Para poder respirar en estas condiciones debe recibir una mezcla gaseosa no tóxica a una presión que equilibre exactamente la que se ejerce sobre la pared exterior de la caja torácica.

La preparación de una mezcla gaseosa respirable no es fácil. La misma posee evidentemente **oxígeno** y un **gas diluyente**. Debe además poder eliminarse el bióxido de carbono con facilidad.

El oxígeno puro respirado a presiones superiores a la atmosférica es rápidamente tóxico. A una presión de 1,7 atmósferas, correspondiente a una profundidad de 7 metros, aparecen náuseas, sudores y convulsiones con pérdida posible del conocimiento. No se debe confundir la respiración de oxígeno puro a hiperpresión con la respiración de oxígeno puro en altitud (hipopresión) o a nivel del mar. Tampoco se debe confundir con la situación de la cámara hiperbárica en la que se respira aire (y no oxígeno) en hiperpresión.

Los gases utilizados como diluyentes en una mezcla respiratoria bajo presión poseen, en general, un **efecto narcótico**. Este efecto depresor sobre el sistema nervioso central, similar a la anestesia general, se caracteriza por una perturbación del razonamiento, la memoria inmediata y las facultades de percepción (especialmente visual), el encadenamiento del razonamiento se hace lento y difícil, pudiéndose llegar a la pérdida del conocimiento.

El **nitrógeno** es el gas que se ha utilizado inicialmente para acompañar al oxígeno en las mezclas respiratorias. Sin embargo su efecto narcótico lo hace inutilizable a profundidades superiores a los 70 metros. Para reemplazarlo se utilizan los denominados **gases inertes**: argón, kriptón, xenón, neón y helio. Este último es el más utilizado en la actualidad pese a que posee algunos problemas: es caro y provoca además una deformación de la voz (efecto "Pato Donald") lo que hace la comunicación difícil a partir de una cierta profundidad.

A muy altas presiones (más allá de los 300 metros) aparece el "síndrome nervioso de las altas presiones" (SNAP) caracterizado por un conjunto de manifestaciones psico-motoras. Las mismas se han observado en personas respirando una mezcla de oxígeno-helio. Es por esto que los 300 metros de profundidad es una barrera difícil de superar en la inmersión submarina libre.

Disolución de gases en el organismo. Embolia gaseosa. Hemos visto que es posible la sobrevivencia a una cierta profundidad, administrando una mezcla gaseosa adecuada. Un segundo problema, a veces más difícil que el primero, es el retorno a la superficie. La dificultad fundamental surge de la disolución de los gases neutros, respirados en hiperpresión, en los tejidos del organismo. Durante el regreso hacia la superficie la presión disminuye y los gases disueltos en los tejidos tienden a regresar hacia la sangre. Si la velocidad de ascenso es lenta los gases disueltos en los tejidos pasan a la sangre que los vehiculiza hasta los pulmones donde se eliminan. Si la subida es muy rápida, el gas, que generalmente se halla en estado de sobresaturación, se separa en forma de burbujas. Este fenómeno es similar a la decompresión que sigue a la apertura de una botella de gaseosa con la formación de abundantes burbujas a partir del CO_2 disuelto en el líquido. Las burbujas aparecen en la sangre y en los tejidos. En el primer caso se producen **embolias** y **microembolias** que pueden tener consecuencias graves (lesiones cerebrales y cardíacas, infarto respiratorio y posibilidad de muerte). Cuando las burbujas se liberan a nivel articular o muscular producen intensos dolores debidos a la estimulación de las terminaciones nerviosas.

Postura

Ya hemos hablado de los cambios hemodinámicos inducidos por los cambios posturales. Digamos aquí que el pasaje activo y brusco a la posición de pie induce una secuencia de hechos que se pueden subdividir en dos fases: 1) Inmediata. En el curso de los primeros segundos la

presión arterial disminuye, según los sujetos, entre 5 y 40 mm Hg, la frecuencia cardíaca aumenta rápidamente y en consecuencia la presión arterial comienza a elevarse. Entre los 20 y 30 segundos la presión regresa a sus valores iniciales y a veces puede superarlos. 2) La segunda fase es menos definida y depende del grado de actividad física.

Apéndice

MEDIDAS Y UNIDADES:

EL SISTEMA INTERNACIONAL

A través de mediciones fisiológicas se determina el valor de una magnitud física. Para ello es necesario conocer los nombres de las unidades y sus símbolos, y cuáles son los factores de conversión para las diferentes cantidades físicas. En 1969 se estableció la utilización de una norma internacional que se conoce como Sistema Internacional de Unidades (SIU). Éste utiliza siete unidades de base para siete magnitudes físicas,

cada una representada por un símbolo de uso obligatorio:

Con frecuencia se usan múltiplos decimales mayores o menores que la unidad. Para ello, se emplean los prefijos que pueden utilizarse para cualquier unidad del SIU o derivada de él. Al combinar un prefijo con un símbolo se obtiene un solo símbolo y no se permiten prefijos compuestos.

El sistema SIU reconoce varias unidades derivadas, de las cuales nos interesan las que se citan en este Apéndice.

Cantidad física	Unidad de base del SIU	Símbolo	Prefijo	Símbolo	Equivalente
Longitud	Metro	m	Mega	M	10^6
Masa	Kilogramo	kg	Kilo	k	10^3
Tiempo	Segundo	s	Deci	d	10^{-1}
Temperatura	Kelvin	$^{\circ}\text{K}$	Centi	c	10^{-2}
Cantidad de sustancia	Mol	mol	Mili	m	10^{-3}
Corriente eléctrica	Amperio	A	Micro	μ	10^{-6}
Intensidad luminosa	Candela	Cd	Nano	n	10^{-9}
			Pico	p	10^{-12}

Cantidad física	Unidad derivada del SIU	Símbolo	Definición en términos de unidades de base
Fuerza	Newton	N	$\text{m} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$
Energía	Joule	J	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$
Potencia	Watt	W	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3}$
Presión	Pascal	Pa	$\text{m}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-2}$
Diferencia de potencial eléctrico	Volt	V	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3} \cdot \text{A}^{-1}$
Resistencia eléctrica	Ohm	Ω	$\text{m}^2 \cdot \text{kg} \cdot \text{s}^{-3} \cdot \text{A}^{-2}$
Carga	Coulomb	C	s.A
Frecuencia	Hertz	Hz	s^{-1}

FACTORES DE CONVERSIÓN

En los campos de la fisiología es tradicional emplear unidades no normalizadas y por ello resulta útil saber su conversión al SIU. Las que más interesan son:

Fuerza:

1 kilogramo-fuerza = 9.807 N
1 N = 0.102 kilogramos-fuerza

Energía, trabajo (fuerza por distancia)

1 cal = 4.184 J
1 J = 0.239 cal

Presión (fuerza por unidad de superficie)

1 atm = $1.013 \times 10^5 \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$ (Pa)
1 mm Hg a 0°C = $1.33 \cdot 10^{-2} \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$

Volumen

1 litro = $1 \text{ dm}^3 = 0.001 \text{ m}^3$
1 mL = 1 cm^3 y así también 1 mL = 1 mm³

Longitud

1 pulgada = 25.4 mm
1 pie = 0.3048 m
1 milla = 1.609 m
Angstrom = $10^{-10} \text{ m} = 0.1 \text{ nm}$

Temperatura

$0^\circ \text{C} = 273.15^\circ \text{K}$ (punto de fusión del hielo a 1 atm de presión)
 $100^\circ \text{C} = 373.15^\circ \text{K}$ (punto de ebullición del agua a 1 atm)

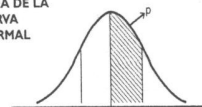
Distribución normal.

Área de la curva normal

Tabla de Z

Z	p	0.5 - p	Z	p	0.5 - p
0.1	0.0398	0.4602	2.6	0.4953	0.0047
0.2	0.0793	0.4207	2.7	0.4965	0.0035
0.3	0.1179	0.3821	2.8	0.4974	0.0026
0.4	0.1554	0.3446	2.9	0.4981	0.0019
0.5	0.1915	0.3085	3.0	0.4987	0.0013
0.6	0.2257	0.2743	3.1	0.4990	0.0010
0.7	0.2580	0.2420	3.2	0.4993	0.0007
0.8	0.2881	0.2119	3.3	0.4995	0.0005
0.9	0.3159	0.1841	3.4	0.4997	0.0003
1.0	0.3413	0.1587	3.5	0.499767	0.000233
1.1	0.3643	0.1357	3.6	0.499841	0.000159
1.2	0.3849	0.1151	3.7	0.499892	0.000108
1.3	0.4032	0.0968	3.8	0.499928	0.000072
1.4	0.4192	0.0808	3.9	0.499952	0.000048
1.5	0.4332	0.0668	4.0	0.499968	0.000032
1.6	0.4452	0.0548	4.1	0.499979	0.000021
1.7	0.4554	0.0446	4.2	0.499987	0.000013
1.8	0.4641	0.0359	4.3	0.499991	0.000009
1.9	0.4713	0.0287	4.4	0.499995	0.000005
2.0	0.4772	0.0228	4.5	0.499997	0.000003
2.1	0.4821	0.0179	4.6	0.499998	0.000002
2.2	0.4861	0.0139	4.7	0.499999	0.000001
2.3	0.4893	0.0107	4.8	0.499999	0.000001
2.4	0.4918	0.0082	4.9	0.500000	0.000000
2.5	0.4938	0.0062			

ÁREA DE LA CURVA NORMAL



Distribución de probabilidades correspondientes a distintos valores de t (pruebas de dos colas) en función de los grados de libertad (n)

	Probabilidad					
	0.500	0.200	0.100	0.050	0.010	0.001
1	0.500	0.800	0.900	0.950	0.990	0.999
2	1.000	3.078	6.31	12.70		63.6
3	0.816					
4	0.765					
5	0.741					
6	0.727	1.476	2.015	2.571	4.032	6.859
7						
8						
9						
10	0.700	1.372	1.812	2.228	3.169	4.587
11						
12						
13						
14						
15	0.691	1.341	1.753	2.131	2.947	4.073
16						
17						
18						
19						
20	0.687	1.325	1.725	2.086	2.845	3.850
21						
22						
23						
24						
25	0.684	1.316	1.708	2.060	2.787	3.725
26						
27						
28						
29						
30	0.683	1.310	1.697	2.042	2.750	3.646

Nota: los valores intermedios, no incorporados a la tabla, pueden ser extrapolados de los aquí presentados. La precisión así obtenida es más que suficiente para los niveles de esta obra.

n: grados de libertad.